



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202504901 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：113128182

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/5025(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/20 美國

62/782,994

2019/11/15 美國

62/935,891

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：潘 淳 PAN, JUN (US)；洛奇 傑若米 ROACH, JEREMY (US)；梅松 MEI, SONG

(CN)；何春紅 HE, CHUNHONG (CN)；吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；姚 文

清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

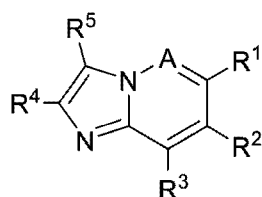
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：0 共 272 頁

(54)名稱

咪唑并嗒嗪及咪唑并吡啶化合物及其用途

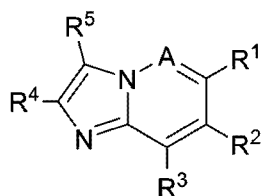
(57)摘要

本發明揭示式(I)之化合物、使用該等化合物抑制 ALK2 活性之方法及包含此類化合物之醫藥組成物。該等化合物可用於治療、預防或改善與 ALK2 活性相關之疾病或病症，諸如癌症。



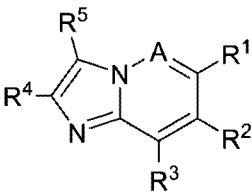
I

Disclosed are compounds of Formula (I), methods of using the compounds for inhibiting ALK2 activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with ALK2 activity such as cancer.



I

特徵化學式：



I

【發明摘要】

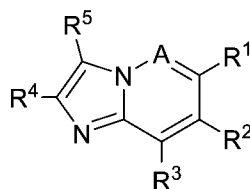
【中文發明名稱】咪唑并嗒嗪及咪唑并吡啶化合物及其用途

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDAZINE AND IMIDAZOPYRIDINE

COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

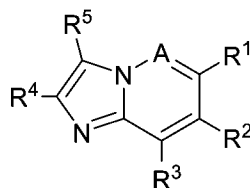
本發明揭示式(I)之化合物、使用該等化合物抑制 ALK2 活性之方法及包含此類化合物之醫藥組成物。該等化合物可用於治療、預防或改善與 ALK2 活性相關之疾病或病症，諸如癌症。



I

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I), methods of using the compounds for inhibiting ALK2 activity and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders associated with ALK2 activity such as cancer.



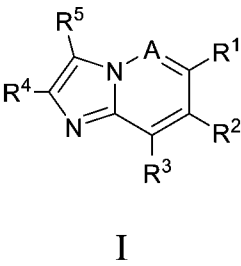
I

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】咪唑并嗒嗪及咪唑并吡啶化合物及其用途

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDAZINE AND IMIDAZOPYRIDINE

COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭示案提供化合物以及其組成物及使用方法。該等化合物調節活化素受體樣激酶-2 (ALK2)活性並且可用於治療各種疾病，包括癌症。

【先前技術】

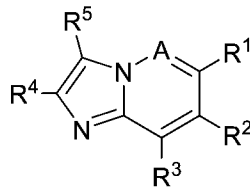
【0002】 骨形態發生蛋白(BMP)信號傳導屬於轉型生長因子 β (TGF- β)超家族且TGF- β 信號傳導配體包括超過25種不同的配體：TGF- β 生長及分化因子類、BMP類及活化素類(Activin)。BMP配體之結合引起由兩種組成性活性第II型受體絲胺酸/蘇胺酸激酶(BMPRII、ACTRIIA或ACTRIIB)構成之四聚受體複合物之組裝，並活化兩種第I型受體絲胺酸/蘇胺酸激酶(ALK1、ALK2、ALK3或ALK6)。此外，活化之第I型受體使BMP受體反應性SMAD蛋白質1/5/8磷酸化且與co-SMAD4締合的活化之SMAD1/5/8易位至核以調控基因轉錄。(Ross,S.L.等人, Cell Metabolism 2012, 15, 905-917；Blobe, G.C.等人, New England Journal of Medicine 2000, 342, 1350-1358)。

【0003】 第I型 BMPR 激酶活化素 A 受體(ACVR1)又稱為活化素受體樣激酶-2 (ALK2)。它由配體結合胞外結構域及胞質結構域構成，具有絲胺酸/蘇胺酸特异性。據報導，ALK2 可介導多種人類疾病(Massague, J.等人, Cell 2000, 103, 295-309；Taylor, K.R.等人, Cancer Research 2014, 74, 4565-4570)。經顯示，ALK2 及 ALK3 在調控鐵調素(hepcidin)水準及影響慢性病貧血方面起到必不可少的作用(Andriopoulos, B.等人, Nature Genetics 2009 41, 482-487；Steinbicker, A.U.等人,

Blood 2011, 118, 4224-4230 ; Steinbicker, A.U.等人, Blood 2011, 117,4915-4923) 。鐵調素係主要在肝細胞中合成的一種較小肽激素且藉由結合至鐵輸出蛋白膜鐵轉運蛋白(FPN1)並誘導其內化及降解來減少十二指腸鐵吸收及單核球/巨噬細胞之鐵輸出(Theurl, I.等人, Haematologica 2011, 96, 1761-1769 ; Zhao, N.等人, Journal of Clinical Investigation 2013, 123, 2337-2343) 。血清鐵調素水準升高將增大網狀內皮系統內之鐵儲存並引起鐵利用率之降低及鐵限制性紅血球生成。鐵調素表現之不當增加在人體中引起嚴重功能性缺鐵性貧血且對於慢性病貧血(ACD)之病理生理學至關重要(Weiss, G.等人, New England Journal of Medicine 2005, 352, 1011-1023) 。因此，需要調節 ALK2 活性之新穎化合物。

【發明內容】

【0004】 本揭示案尤其提供一種式 I 化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成變數如本文所定義。

【0005】 本揭示案進一步提供一種醫藥組成物，其包含本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0006】 本揭示案進一步提供抑制 ALK2 活性之方法，該等方法包括向患者投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

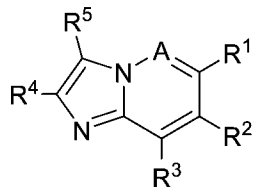
【0007】 本揭示案進一步提供治療患者之疾病或病症的方法，該等方法包括向該患者投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 本揭示案進一步提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備供任何本文所描述之方法使用的藥劑。

【實施方式】

化合物

【0009】 本揭示案提供一種式 I 化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹ 係選自 Cy¹、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b 及 S(O)₂NR^cR^d；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

Cy¹ 係選自 C₃₋₁₄ 環烷基、4-14 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-14 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-14 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₃₋₁₄ 環烷基、4-14 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地

選自 R^{20} 之取代基取代；

或 R^2 上之兩個相鄰 R^{20} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a7} 及 $NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a8} 及 $NR^{c8}R^{d8}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代

基取代；

A 係 N 或 CR^A；

R^A 係選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(O)R^{b12}、NR^{c12}C(O)OR^{a12}、NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(O)R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)R^{b12}、S(O)NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12} 及 S(O)₂NR^{c12}R^{d12}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1} 及 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

或兩個 R¹⁰ 取代基連同其所連接之碳原子一起形成螺 4-7 員雜環烷基環，或螺 C₃₋₆ 環烷基環；其中各螺 4-7 員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各螺 4-7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 4-7 員雜環烷基環及螺 C₃₋₆ 環烷基

環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}2})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}2})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ ；其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6

員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、
苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地
選自 R^g之取代基取代；

各 R⁵⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10
員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環
烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、
CN、NO₂、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、OC(O)R^{b9}、OC(O)NR^{c9}R^{d9}、
NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(=NR^{e9})R^{b9}、
C(=NOR^{a9})R^{b9}、C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、
NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9} 及 S(O)₂NR^{c9}R^{d9}；
其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳
基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀
芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立
地選自 R⁵¹之取代基取代；

各 R⁵¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10
員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環
烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、
CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、
NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、
S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10} 及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔
基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃
伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃
伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵²之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 及 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3}

伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{bl} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{el} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}

烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；各 R^{a2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{b2} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{e2} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；各 R^{a3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該

C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；各 R^{b3} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；各 R^{b4} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃

伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、

C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R^{e9} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a10}、R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6

員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{b11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或

4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{cl2} 及 R^{dl2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{bl2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基；

其限制條件為：

- 1) 當 Cy^l 係 C_{6-10} 芳基時，則 R^{10} 不為經取代之環丁基；及
- 2) 式 I 化合物不為 3-(2-苯并呋喃基)-6-氯-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪及 3-(2-苯并呋喃基)-6-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪。

【0010】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R^1 係選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

Cy^1 係選自 C_{3-14} 環烷基、4-14 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 4-14 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基及 4-14 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{3-14} 環烷基、4-14 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

或 R^2 上之兩個相鄰 R^{20} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環

烷基環及稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

R³ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、OR^{a7} 及 NR^{c7}R^{d7}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R⁴ 係選自 H、D、鹵基、CN、C₁₋₆ 烷基、OR^{a8} 及 NR^{c8}R^{d8}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R⁵ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R⁵⁰ 之取代基取代；

或 R⁵ 上之兩個相鄰 R⁵⁰ 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C₃₋₇ 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

A 係 N 或 CR^A；

R^A 係選自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a12}、SR^{a12}、C(O)R^{b12}、C(O)NR^{c12}R^{d12}、C(O)OR^{a12}、OC(O)R^{b12}、OC(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(O)R^{b12}、NR^{c12}C(O)OR^{a12}、NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(O)R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)R^{b12}、S(O)NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12} 及

$S(O)_2NR^{cl2}R^{dl2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{5-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{al} 、 SR^{al} 、 $C(O)R^{bl}$ 、 $C(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $C(O)OR^{al}$ 、 $OC(O)R^{bl}$ 、 $OC(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}C(O)R^{bl}$ 、 $NR^{cl}C(O)OR^{al}$ 、 $NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}$ 、 $C(=NR^{el})R^{bl}$ 、 $C(=NOR^{al})R^{bl}$ 、 $C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$ 、 $NR^{cl}S(O)R^{bl}$ 、 $NR^{cl}S(O)_2R^{bl}$ 、 $NR^{cl}S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$ 、 $S(O)R^{bl}$ 、 $S(O)NR^{cl}R^{dl}$ 及 $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或兩個 R^{10} 取代基連同其所連接之碳原子一起形成螺 4-7 員雜環烷基環，或螺 C_{3-6} 環烷基環；其中各螺 4-7 員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各螺 4-7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 4-7 員雜環烷基環及螺 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、

$S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3}

伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、

CN、NO₂、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、OC(O)R^{b9}、OC(O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(=NR^{e9})R^{b9}、C(=NOR^{a9})R^{b9}、C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}及 S(O)₂NR^{c9}R^{d9}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R⁵¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10}及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵² 之取代基取代；

各 R⁵² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基、5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)R^{b11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(O)OR^{a11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O)R^{b11}、NR^{c11}C(O)OR^{a11}、NR^{c11}S(O)R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}、S(O)R^{b11}、S(O)NR^{c11}R^{d11}、S(O)₂R^{b11}及 S(O)₂NR^{c11}R^{d11}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔

基、C₃₋₆環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、苯基-C₁₋₃伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

各 R^a、R^c及 R^d獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c及 R^d連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

各 R^b獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

各 R^e獨立地選自 H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基；

各 R^{al}、R^{cl}及 R^{dl}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、

C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{eI} 及 R^{dI} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{bI} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{eI} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基

基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{e2}及 R^{d2}連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹之取代基取代；

各 R^{b2}獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹之取代基取代；

各 R^{e2}獨立地選自 H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基磺基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基磺基、胺甲磺基、C₁₋₆烷基胺甲磺基、二(C₁₋₆烷基)胺甲磺基、胺基磺基、C₁₋₆烷基胺基磺基及二(C₁₋₆烷基)胺基磺基；

各 R^{a3}、R^{c3}及 R^{d3}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、苯基-C₁₋₃伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、苯基-C₁₋₃伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹²之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3}及 R^{d3}連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R¹²之取代基取代；

各 R^{b3}獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、苯

基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R^{b4} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5

員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R^{e9} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a10}、R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵² 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R⁵² 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯

基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、苯基-C₁₋₃伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵²之取代基取代；

各 R^{a11}、R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 C₁₋₆鹵烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g之取代基取代；各 R^{b11} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及 C₁₋₆鹵烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

各 R^{a12}、R^{c12} 及 R^{d12} 獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基；其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c12} 及 R^{d12} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

各 R^{b12} 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基；其中該 C₁₋₆

烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₃伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃伸烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；且

各 R^g獨立地選自 OH、NO₂、CN、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₂伸烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷氧基、HO-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、H₂N-C₁₋₃烷基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、硫基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₆烷基胺基羰基胺基及二(C₁₋₆烷基)胺基羰基胺基。

【0011】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R¹係選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、C(=NR^c)R^b、C(=NOR^a)R^b 及 C(=NR^c)NR^cR^d，其中該 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及 C₂₋₆炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰之取代基取代；

R²係選自 C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R²⁰之取代基取代；

或 R²上之兩個相鄰 R²⁰取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6

員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a7} 及 $NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a8} 及 $NR^{c8}R^{d8}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N 或 CR^A ；

R^A 係選自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 及 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{5-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或兩個 R^{10} 取代基連同其所連接之碳原子一起形成螺 4-7 員雜環烷基環，或螺 C_{3-6} 環烷基環；其中各螺 4-7 員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各螺 4-7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 4-7 員雜環烷基環及螺 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10

員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環
烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、
CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、
NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、
S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3} 及 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、
C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸
烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃
伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R¹² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀
芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基
-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、
OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、
NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、
S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、
C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、
4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各
自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10
員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環
烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、
CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、
NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、
C(=NOR^{a2})R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ ；其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地

選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、 CN 、 NO_2 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^{e9})R^{b9}$ 、 $C(=NOR^{a9})R^{b9}$ 、 $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 及 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、 CN 、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3}

伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 及 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；
 各 R^{al} 、 R^{cl} 及 R^{dl} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{bl} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{el} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；
 各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、

C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{e2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{b2} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{e2} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6

員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；各 R^{b3} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b5} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b6} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3}

伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{e9} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5

員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；各 R^{b11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 及 R^{d12} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c12} 及 R^{d12} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員

雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基。

【0012】 在一些實施例中， R^1 係選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0013】 在一些實施例中， R^1 係選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 及 $NR^cC(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0014】 在一些實施例中， R^1 係選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 NR^cR^d 及 $NR^cC(O)R^b$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0015】 在一些實施例中， R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 及 $C(=NR^e)NR^cR^d$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0016】 在一些實施例中， R^1 係選自 Cy^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0017】 在一些實施例中， R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0018】 在一些實施例中， R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 CN 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0019】 在一些實施例中， R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 CN 、 $C(O)NR^cR^d$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

- 【0020】 在一些實施例中， R^1 係 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^1 係甲基。
- 【0021】 在一些實施例中， R^1 係 $C(O)OR^a$ 。
- 【0022】 在一些實施例中， R^1 係 $C(O)R^b$ 。
- 【0023】 在一些實施例中， R^1 係 $C(O)NR^cR^d$ 。
- 【0024】 在一些實施例中， R^1 係選自甲基、甲氧基羰基、胺甲醯基、氰基、
 羥基甲基、甲氧基甲基、N-(4-羥基-4-甲基環己基)胺甲醯基(例如 N-((1R,4R)-(4-
 羥基-4-甲基環己基)胺甲醯基)及 4-乙氧基羰基-哌嗪-1-基羰基。
- 【0025】 在一些實施例中，各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6}
 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、
 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、
 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、
 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；
 其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳
 基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。
- 【0026】 在一些實施例中，各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6}
 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、
 CN 、 OR^{a1} 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、
 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況
 經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。
- 【0027】 在一些實施例中，各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、
 CN 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中
 該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。
- 【0028】 在一些實施例中，各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中

該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0029】 在一些實施例中，各 R^{10} 係 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0030】 在一些實施例中，各 R^{10} 係選自 $C(O)R^{b1}$ 及 $C(O)OR^{a1}$ 。在一些實施例中，各 R^{10} 係 OR^{a1} 。在一些實施例中，各 R^{10} 係 $C(O)OR^{a1}$ 。

【0031】 在一些實施例中，各 R^{10} 係選自甲基、OH、甲氧基及乙氧基羰基。

【0032】 在一些實施例中，兩個 R^{10} 取代基連同其所連接之碳原子一起形成螺 4-7 員雜環烷基環；其中各螺 4-7 員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各螺 4-7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 4-7 員雜環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0033】 在一些實施例中，兩個 R^{10} 取代基連同其所連接之碳原子一起形成螺 C_{3-6} 環烷基環；其中該螺 C_{3-6} 環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0034】 在一些實施例中，各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【0035】 在一些實施例中，各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 及 $NR^{c3}R^{d3}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【0036】 在一些實施例中，各 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、

【0037】 在一些實施例中， R^1 係 Cy^1 。

【0038】 在一些實施例中， Cy^1 係 C_{3-14} 環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代。

【0039】 在一些實施例中， Cy^1 係具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子的 4-14 員雜環烷基；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 4-14 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 4-14 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代。

【0040】 在一些實施例中， Cy^1 係 C_{6-10} 芳基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{15} 之取代基取代。

【0041】 在一些實施例中， Cy^1 係 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0042】 在一些實施例中， R^2 係 C_{6-10} 芳基，其視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0043】 在一些實施例中， R^2 係 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0044】 在一些實施例中， R^2 係選自苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 5-6 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原

子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-6 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該苯基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0045】 在一些實施例中， R^2 係 5-6 員雜芳基；其中該 5-6 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-6 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 5-6 員雜芳基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0046】 在一些實施例中， R^2 係苯基，其視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0047】 在一些實施例中， R^2 係苯基，其視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0048】 在一些實施例中， R^2 係在對位經 R^{20} 取代之苯基。

【0049】 在一些實施例中， R^2 係在間位經 R^{20} 取代之苯基。

【0050】 在一些實施例中， R^2 係在鄰位經 R^{20} 取代之苯基。

【0051】 在一些實施例中， R^2 係吡啶，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0052】 在一些實施例中， R^2 係吡啶，其視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0053】 在一些實施例中， R^2 係選自苯基及吡啶基；其中該苯基及吡啶基各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【0054】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、

D 、 CN 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0055】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0056】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0057】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21}

之取代基取代。

【0058】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基及 4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0059】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 D 、 CN 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0060】 在一些實施例中，各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0061】 在一些實施例中， R^{20} 係 C_{1-6} 烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0062】 在一些實施例中， R^{20} 係 C_{3-10} 環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0063】 在一些實施例中， R^{20} 係 C_{3-6} 環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0064】 在一些實施例中， R^{20} 係 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代，且其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基。

【0065】 在一些實施例中， R^{20} 係 4-6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代，且其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基。

【0066】 在一些實施例中， R^{20} 係 4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代，且其中該 4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基。

【0067】 在一些實施例中， R^{20} 係 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代，且其中該 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基。

【0068】 在一些實施例中， R^{20} 係鹵基。

【0069】 在一些實施例中， R^{20} 係 $NR^{c2}R^{d2}$ 。

【0070】 在一些實施例中， R^{20} 係 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 。

【0071】 在一些實施例中， R^{20} 係選自氟、哌嗪-1-基、4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基、4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-甲基吡咯啉-1-基)甲基(例如(2-(R)-甲基吡咯啉-1-基)甲基)、四氫-2H-哌喃-4-基、4-羥基環己基及哌啶-4-基甲基。

【0072】 在一些實施例中， R^{20} 係選自氟、哌嗪基、(2-羥基乙基)哌嗪基、甲基側氧基哌嗪基、甲基哌嗪基、哌嗪羰基、甲基哌嗪羰基、(甲基吡咯啉基)甲基、

哌啶基、四氫哌喃基、羥基環己基、哌啶基甲基、羥基哌啶基甲基、氮雜環丁烷基甲基、二氟氮雜環丁烷基甲基、甲基、乙基、異丙基、二甲基胺甲醯基、嗎啉基甲基、甲基嗎啉基甲基、羥基甲基嗎啉基甲基、吡咯啉基甲基、羥基甲基吡咯啉基甲基及(二甲基胺基)甲基。

【0073】 在一些實施例中， R^{20} 係選自氟、哌嗪-1-基、4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基、4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-甲基吡咯啉-1-基)甲基(例如(2-(R)-甲基吡咯啉-1-基)甲基)、哌啶-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、4-羥基環己基、哌啶-4-基甲基、(4-羥基哌啶-1-基)甲基、氮雜環丁烷-1-基甲基、(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基、甲基、乙基、異丙基、二甲基胺甲醯基、嗎啉基甲基、(2-甲基嗎啉基)甲基(例如(*S*)-(2-甲基嗎啉基)甲基)、(2-(羥基甲基)嗎啉基)甲基、吡咯啉-1-基甲基、(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基(例如(*S*)-(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基))及(二甲基胺基)甲基。

【0074】 在一些實施例中， R^{20} 係選自氟、哌嗪基、(2-羥基乙基)哌嗪基、甲基側氧基哌嗪基、甲基哌嗪基、哌嗪羰基、甲基哌嗪羰基、(甲基吡咯啉基)甲基、哌啶基、四氫哌喃基、羥基環己基、哌啶基甲基、羥基哌啶基甲基、羥基甲基哌啶基甲基、羥基甲基氮雜環丁烷基甲基、甲基哌嗪基甲基、氮雜環丁烷基甲基、二氟氮雜環丁烷基甲基、甲基、乙基、異丙基、二甲基胺甲醯基、嗎啉基甲基、甲基嗎啉基甲基、羥基甲基嗎啉基甲基、吡咯啉基甲基、羥基甲基吡咯啉基甲基及(二甲基胺基)甲基。

【0075】 在一些實施例中， R^{20} 係選自氟、哌嗪-1-基、4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基、4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-甲基吡咯啉-1-基)甲基(例如(2-(R)-甲基吡咯啉-1-基)甲基)、哌啶-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、4-羥基環己基、哌啶-4-基甲基、(4-羥基哌啶-1-基)甲基、

(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)甲基、(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、氮雜環丁烷-1-基甲基、(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基、甲基、乙基、異丙基、二甲基胺甲醯基、嗎啉基甲基、(2-甲基嗎啉基)甲基(例如(*S*)-(2-甲基嗎啉基)甲基)、(2-(羥基甲基)嗎啉基)甲基、吡咯啉-1-基甲基、(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基(例如(*S*)-(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基))及(二甲基胺基)甲基。

【0076】 在一些實施例中，各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0077】 在一些實施例中，各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0078】 在一些實施例中，各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0079】 在一些實施例中，各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0080】 在一些實施例中，各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 OR^{a4} ；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0081】 在一些實施例中， R^{21} 係 C_{1-6} 烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0082】 在一些實施例中， R^{21} 係 C_{3-6} 環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0083】 在一些實施例中， R^{21} 係環己基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0084】 在一些實施例中， R^{21} 係 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0085】 在一些實施例中， R^{21} 係 4-6 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代。

【0086】 在一些實施例中， R^{21} 係 OR^{a4} 。

【0087】 在一些實施例中， R^{21} 係 $NR^{c4}R^{d4}$ 。

【0088】 在一些實施例中， R^{21} 係鹵基。

【0089】 在一些實施例中， R^{21} 係選自甲基、OH、2-羥基乙基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基及 2-甲基吡咯啶-1-基(例如 2-(R)-甲基吡咯啶-1-基)。

【0090】 在一些實施例中， R^{21} 係選自甲基、F、OH、二甲基胺基、羥基-乙基、哌嗪基、哌啶基、甲基吡咯啶基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、羥基哌啶基、二氟氮雜環丁烷基、甲基嗎啉基、羥基甲基嗎啉基、羥基甲基吡咯啶基及吡咯啶基。

【0091】 在一些實施例中， R^{21} 係選自甲基、F、OH、二甲基胺基、2-羥基乙基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基、2-甲基吡咯啶-1-基(例如 2-(R)-甲基吡咯啶-1-基)、氮雜環丁烷基、嗎啉基、4-羥基哌啶-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、2-甲基嗎啉基、2-(羥基甲基)嗎啉基、3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基及吡咯啶-1-基。

【0092】 在一些實施例中， R^{21} 係選自甲基、F、OH、二甲基胺基、羥基-乙基、

哌嗪基、哌啶基、甲基吡咯啶基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、羥基哌啶基、羥基甲基哌啶基、羥基甲基氮雜環丁烷基、甲基哌嗪基、二氟氮雜環丁烷基、甲基嗎啉基、羥基甲基嗎啉基、羥基甲基吡咯啶基及吡咯啶基。

【0093】 在一些實施例中， R^{21} 係選自甲基、F、OH、二甲基胺基、2-羥基乙基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基、2-甲基吡咯啶-1-基(例如 2-(R)-甲基吡咯啶-1-基)、氮雜環丁烷基、嗎啉基、4-羥基哌啶-1-基、4-羥基-4-甲基哌啶-1-基、3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、2-甲基嗎啉基、2-(羥基甲基)嗎啉基、3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基及吡咯啶-1-基。

【0094】 在一些實施例中，各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 及 $NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【0095】 在一些實施例中，各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 OR^{a6} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【0096】 在一些實施例中，各 R^{22} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基及 OR^{a6} ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。

【0097】 在一些實施例中， R^{22} 係 C_{1-6} 烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代。在一些實施例中， R^{22} 係 OR^{a6} 。

【0098】 在一些實施例中， R^{22} 係 OH 或甲基。

【0099】 在一些實施例中， R^{22} 係 F、OH 或甲基。

【0100】 在一些實施例中， R^2 係選自 4-(哌嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基)苯基、4-(哌嗪-1-基)羰基)苯基、3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基(例如 3-氟-4-((2R-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)、1-(四氫-2H-哌喃-4-

基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基及(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基。

【0101】 在一些實施例中， R^2 係選自 4-(哌嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基、4-(哌嗪-1-基羰基)苯基、3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基(例如 3-氟-4-((2R-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)、1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基(例如 1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基)、4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-異丙基-1H-吡啶-4-基、4-(二甲基胺甲醯基)苯基、4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基、4-(嗎啉基甲基)苯基、4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基、4-((2-甲基嗎啉基)甲基)苯基、4-((2-(羥基甲基)嗎啉基)甲基)苯基、4-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基、4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基及 4-((二甲基胺基)甲基)苯基。

【0102】 在一些實施例中， R^2 係選自 4-(哌嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基、4-(哌嗪-1-基羰基)苯基、3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基(例如 3-氟-4-((2R-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)、1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基(例如 1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基)、4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-異丙基-1H-吡啶-4-基、4-(二甲基胺甲醯基)苯基、4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基、4-(嗎啉基甲基)苯基、4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基、4-((2-甲基嗎啉基)甲基)苯基、4-((2-(羥基甲基)嗎啉基)甲基)苯基、4-((3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基、4-((4-羥基哌啶-1-

基)甲基)苯基、4-((4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基、4-((3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基、4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基及 4-((二甲基胺基)甲基)苯基。

【0103】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a7} 及 $NR^{c7}R^{d7}$ 。

【0104】 在一些實施例中， R^3 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C_{1-6} 烷基。

【0105】 在一些實施例中， R^3 係選自 H 及 D。

【0106】 在一些實施例中， R^3 係 H。

【0107】 在一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a7} 及 $NR^{c7}R^{d7}$ 。

【0108】 在一些實施例中， R^4 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C_{1-6} 烷基。

【0109】 在一些實施例中， R^4 係選自 H 及 D。

【0110】 在一些實施例中， R^4 係 H。

【0111】 在一些實施例中， R^3 及 R^4 均為 H。

【0112】 在一些實施例中， R^5 係 C_{6-10} 芳基，其視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0113】 在一些實施例中， R^5 係 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0114】 在一些實施例中， R^5 係選自喹啉基、蔡啶基、吡啶基及苯基，其中該喹啉基、蔡啶基、吡啶基及苯基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{50} 之

取代基取代。

【0115】 在一些實施例中，R⁵係選自 1,8-萘啶-4-基、喹啉-4-基、7-(羥基甲基)喹啉-4-基、7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基、7-(2-(羥基甲基)吡啶-4-基)喹啉-4-基、7-嗎啉基喹啉-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-基、7-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-4-基、7-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基、7-(吡啶-3-基胺基)喹啉-4-基、7-((3,5-二氟苯基)(羥基)甲基)喹啉-4-基、7-(4-乙醯基哌嗪-1-基)喹啉-4-基、7-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)喹啉-4-基、7-(嗎啉基甲基)喹啉-4-基、7-((2-羥基乙基)胺甲醯基)喹啉-4-基、7-氰基喹啉-4-基、7-(6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)喹啉-4-基、7-(5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基(例如 7-((1S,4S)-5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基)、8-氰基喹啉-5-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、1-異菸醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基及 4-胺甲醯基-3-氟苯基。

【0116】 在一些實施例中，R⁵係選自 1,8-萘啶-4-基、喹啉-4-基、7-(羥基甲基)喹啉-4-基、7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基、7-(2-(羥基甲基)吡啶-4-基)喹啉-4-基、7-嗎啉基喹啉-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-基、7-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-4-基、7-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基、7-(吡啶-3-基胺基)喹啉-4-基、7-((3,5-二氟苯基)(羥基)甲基)喹啉-4-基、7-(4-乙醯基哌嗪-1-基)喹啉-4-基、7-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)喹啉-4-基、7-(嗎啉基甲基)喹啉-4-基、7-((2-羥基乙基)胺甲醯基)喹啉-4-基、7-氰基喹啉-4-基、7-(6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)喹啉-4-基、7-(5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基(例如 7-((1S,4S)-5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基)、8-氰基喹啉-5-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、1-異菸醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、4-胺甲醯基-3-氟苯基、7-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶-4-基、7-(嘧啶-2-基)-1,8-萘啶-4-基、

7-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-萘啶-4-基、7-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-萘啶-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶-4-基、7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基、7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基及 7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基。

【0117】 在一些實施例中，各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 及 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0118】 在一些實施例中，各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 及 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；且其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經氧化以形成羰基。

【0119】 在一些實施例中，各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0120】 在一些實施例中，各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；且其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經氧化以形成羰基。

【0121】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 C_{1-6} 烷基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0122】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0123】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代，其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經氧化以形成羰基。

【0124】 在一些實施例中，各 R^{50} 獨立地選自 5-10 員雜芳基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0125】 在一些實施例中，各 R^{50} 係選自鹵基、 CN 、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^a$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ 。

【0126】 在一些實施例中，各 R^{50} 係鹵基。

【0127】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 CN 。

【0128】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 $C(O)R^{b9}$ 。

【0129】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 。

【0130】 在一些實施例中，各 R^{50} 係 $NR^{c9}R^{d9}$ 。

【0131】 在一些實施例中，各 R^{50} 獨立地選自氟、羥基乙基、氰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、吡啶基、嗎啉基、嗎啉基甲基、吡啶基、6-氧雜螺[3.4]辛基、吡啶基胺基、苯甲基、哌嗪基、哌嗪-1-基羰基、嘧啶基、吡嗪基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、三唑基、咪唑基及吡嗪基，其中該甲基胺甲醯基、吡啶基、嗎啉基、嗎啉基甲基、吡啶基、6-氧雜螺[3.4]辛基、吡啶基胺基、苯甲基、哌嗪基、哌嗪-1-基羰基、嘧啶基、吡嗪基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]

庚基、三唑基、咪唑基及吡嗪基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

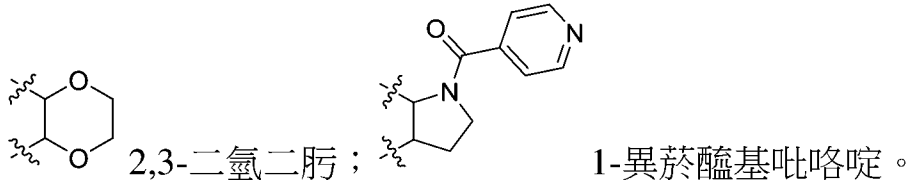
【0132】 在一些實施例中， R^{50} 係選自氟、羥基乙基、氰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、吡啶-4-基、3-羥基甲基吡啶-4-基、4-嗎啉基、4-嗎啉基甲基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氧雜螺[3.4]辛-2-基、吡啶-3-基胺基、(3,5-二氟苯基)(羥基)甲基、4-乙醯基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基及 5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基(例如(1S,4S)-5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)。

【0133】 在一些實施例中， R^{50} 獨立地選自氟、羥基乙基、氰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、吡啶-4-基、3-羥基甲基吡啶-4-基、4-嗎啉基、4-嗎啉基甲基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氧雜螺[3.4]辛-2-基、吡啶-3-基胺基、(3,5-二氟苯基)(羥基)甲基、4-乙醯基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基(例如(1S,4S)-5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)、吡啶-2-基、吡嗪-2-基、嘧啶-2-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、1-乙基-1H-咪唑-4-基及 4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基。

【0134】 在一些實施例中， R^5 經至少兩個相鄰 R^{50} 取代基取代，該等取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 5 員或 6 員雜環烷基環；其中該稠合 5 員或 6 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 5 員或 6 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 5 員或 6 員雜環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

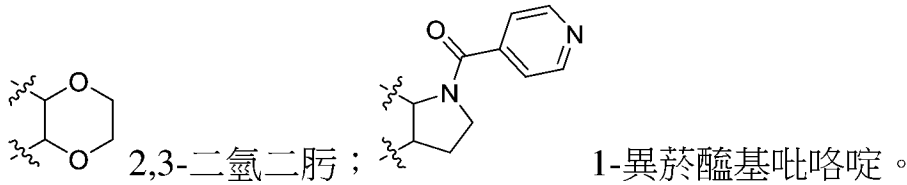
【0135】 在一些實施例中， R^5 經至少兩個相鄰 R^{50} 取代基取代，該等取代基

連同其所連接之原子一起形成選自以下之稠合雜環烷基環：2,3-二氫二氧雜環己烯；及 1-異菸醯基吡咯啉：



【0136】 在一些實施例中， R^5 係選自吡啶基及苯基，其中該吡啶基及苯基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；且

【0137】 至少兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成選自以下之稠合雜環烷基環：2,3-二氫二氧雜環己烯；及 1-異菸醯基吡咯啉：



【0138】 在一些實施例中，各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0139】 在一些實施例中，各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 OR^{a10} 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0140】 在一些實施例中，各 R^{51} 係 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0141】 在一些實施例中，各 R^{51} 係 4-10 員雜環烷基；其中該 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0142】 在一些實施例中，各 R^{51} 係 C_{6-10} 芳基；其中該 C_{6-10} 芳基各自視情況

經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。在一些實施例中，各 R^{51} 係 OR^{a10} 。

【0143】 在一些實施例中，各 R^{51} 係 $C(O)R^{b10}$ 。

【0144】 在一些實施例中，各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、OH 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0145】 在一些實施例中，各 R^{51} 係選自甲基、OH、羥基甲基、羥基乙基、乙醯基、4-嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基、吡啶-3-基、3,5-二氟苯基及吡啶-4-基-羰基。

【0146】 在一些實施例中，各 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a11} 及 $NR^{c11}R^{d11}$ 。

【0147】 在一些實施例中，各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OR^{a11} 。

【0148】 在一些實施例中，各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH。

【0149】 在一些實施例中，各 R^{52} 係選自氟及 OH。

【0150】 在一些實施例中，A 係 N。

【0151】 在一些實施例中，A 係 CR^A 且其中 R^A 係選自 H、D 及 C_{1-6} 烷基。

【0152】 在一些實施例中，A 係 CH。

【0153】 在一些實施例中，各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0154】 在一些實施例中，各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0155】 在一些實施例中，各 R^a 獨立地選自 H 及甲基。

- 【0156】 在一些實施例中， R^a 係甲基。
- 【0157】 在某一實施例中， R^c 及 R^d 係 H 或 C_{5-6} 環烷基。
- 【0158】 在某一實施例中， R^c 係 H。
- 【0159】 在一些實施例中， R^d 係 H 或環己基。在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。在一些實施例中，連接至同一 N 原子之 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 5-6 員雜環烷基。
- 【0160】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成哌嗪基。
- 【0161】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0162】 在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4-10 員雜環烷基。
- 【0163】 在一些實施例中，各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。
- 【0164】 在一些實施例中， R^{a1} 係 H 或 C_{1-6} 烷基。
- 【0165】 在一些實施例中， R^{a1} 係 H 或甲基。
- 【0166】 在一些實施例中，各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0167】 在一些實施例中，各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。
- 【0168】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。
- 【0169】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N

原子一起形成 5-6 員雜環烷基。

【0170】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成哌嗪基。

【0171】 在一些實施例中，各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0172】 在一些實施例中，各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0173】 在一些實施例中，各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【0174】 在一些實施例中，各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0175】 在一些實施例中，各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係 H。

【0176】 在一些實施例中，各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0177】 在一些實施例中，各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0178】 在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【0179】 在一些實施例中，各 R^{b9} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

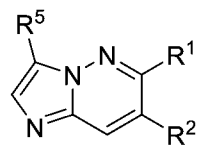
【0180】 在一些實施例中，各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0181】 在一些實施例中，各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0182】 在一些實施例中，各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0183】 在一些實施例中，各 R^g 獨立地選自 OH、CN、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基。

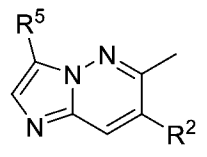
【0184】 在一些實施例中，該化合物係式 II 之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

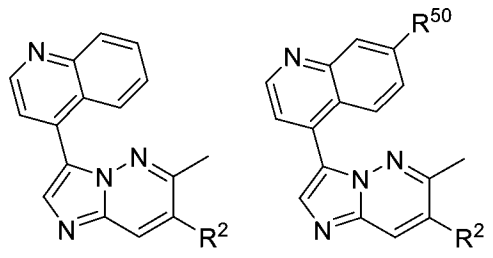
【0185】 在一些實施例中，該化合物係式 III 之化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0186】 在一些實施例中，該化合物係式 IVa 或式 IVb 之化合物：

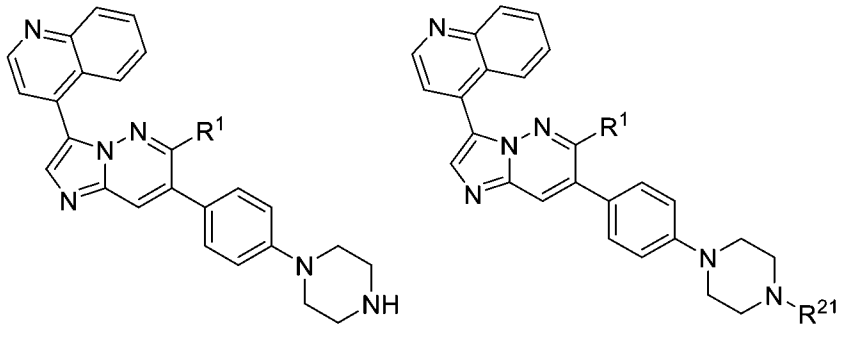


IVa

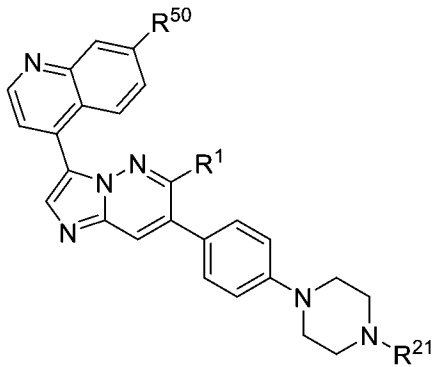
IVb

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0187】 在一些實施例中，該化合物係式 Va、式 Vb 或式 Vc 之化合物：



Va

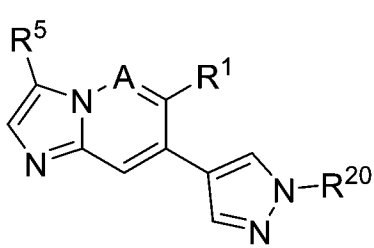
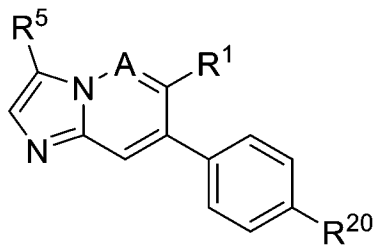


Vb

Vc

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0188】 在一些實施例中，該化合物係式 VIa 或式 VIb 之化合物：



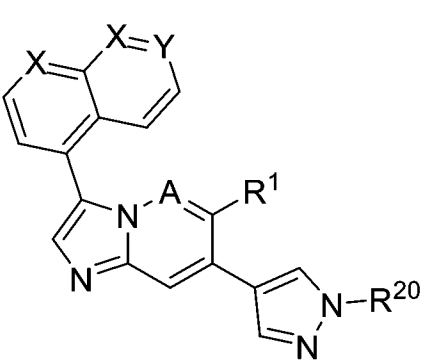
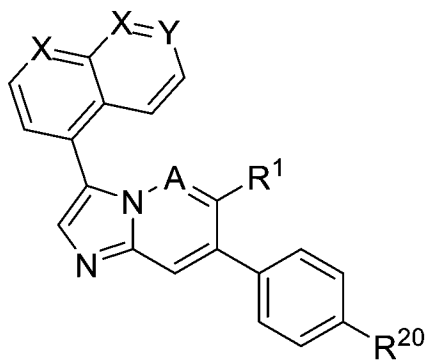
VIa

VIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

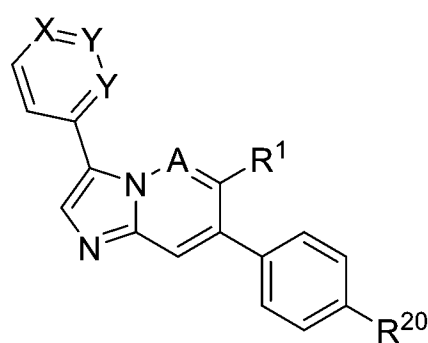
【0189】 在一些實施例中，該化合物係式 VIIa、式 VIIb、式 VIIc 或式 VIId

之化合物：

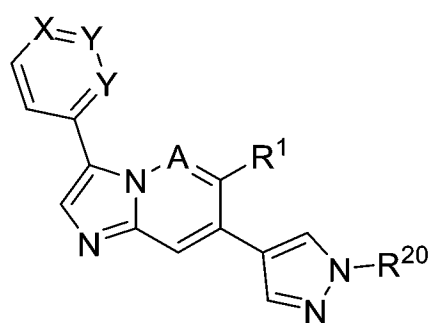


VIIa

VIIb



VIIc



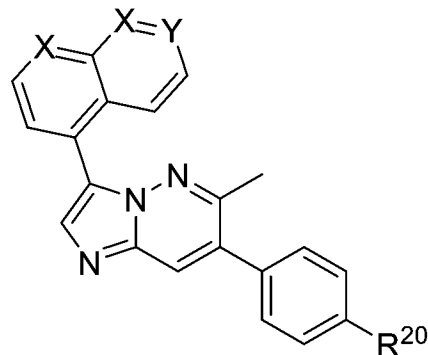
VIId

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

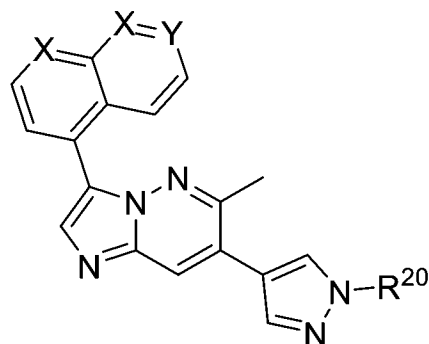
各 X 獨立地選自 CH、N 及 CR⁵⁰；且

各 Y 獨立地選自 CH 及 CR⁵⁰。

【0190】 在一些實施例中，該化合物係式 VIIIa 或式 VIIIb 之化合物：



VIIIa



VIIIb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各 X 獨立地選自 CH、N 及 CR⁵⁰；且

各 Y 獨立地選自 CH 及 CR⁵⁰。

【0191】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN、OR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、S(O)₂R^b 及 S(O)₂NR^cR^d；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳

原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R²⁰ 之取代基取代；

R³ 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C₁₋₆ 烷基；

R⁴ 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R⁵⁰ 之取代基取代；

或 R⁵ 上之兩個相鄰 R⁵⁰ 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C₃₋₇ 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

A 係 N 或 CR^A；

R^A 係選自 H、D 及 C₁₋₆ 烷基；

各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{al}、C(O)R^{bl}、C(O)NR^{cl}R^{dl}、C(O)OR^{al}、NR^{cl}R^{dl} 及 S(O)₂NR^{cl}R^{dl}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 及 $NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 及 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a11} 及 $NR^{c11}R^{d11}$ ；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3

或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；且

各 R^{all} 、 R^{cll} 及 R^{dll} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

各 R^g 獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基。

【0192】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C_{1-6} 烷基；

R^4 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C_{1-6} 烷基；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環

烷基環及稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

A 係 N 或 CR^A；

R^A 係選自 H、D 及 C₁₋₆ 烷基；

各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1} 及 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基、5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R²¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a4}、C(O)NR^{c4}R^{d4} 及 NR^{c4}R^{d4}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R²² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a6} 及 NR^{c6}R^{d6}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R⁵⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9} 及 S(O)₂NR^{c9}R^{d9}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環

烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R⁵¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10} 及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵² 之取代基取代；

各 R⁵² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a11} 及 NR^{c11}R^{d11}；

各 R^a、R^c 及 R^d 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基及 4-10 員雜環烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基及 4-10 員雜環烷基，其中該 4-10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^{a1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基；

各 R^{a2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{b2} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基；

各 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；且

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

各 R^g 獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基。

【0193】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N 或 CH；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 OH；其中該 C_{1-6} 烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 OH；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各

自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、OH 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0194】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係選自苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 5-6 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及

1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-6 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該苯基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N 或 CH；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基

及 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基及 OH；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、OH 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4-10 員雜環烷基，其中該 4-10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0195】 在一些實施例中，該式 I 化合物係這樣一種化合物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係選自苯基及吡啶基；其中該苯基及吡啶基各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

R^5 係選自喹啉基、萘啶基、吡啶基及苯基，其中該喹啉基、萘啶基、吡啶基及苯基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷

基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N 或 CH；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基及 OH；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、OH 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜

環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 4-6 員雜環烷基，其中該 4-6 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

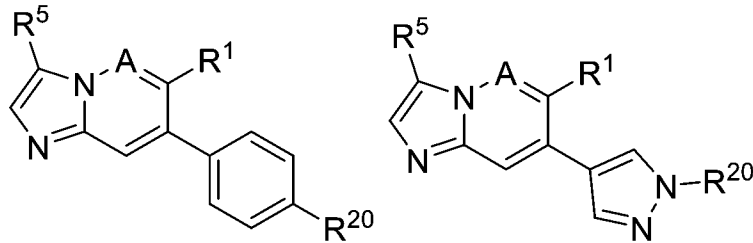
或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0196】 在一些實施例中，該化合物係式 VIa 或式 VIb 之化合物：



VIa

VIb

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視

情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^5 係選自喹啉基、萘啉基、吡啉基及苯基，其中該喹啉基、萘啉基、吡啉基及苯基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N 或 CH；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基及 OH；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各

自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、OH 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 4-6 員雜環烷基，其中該 4-6 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

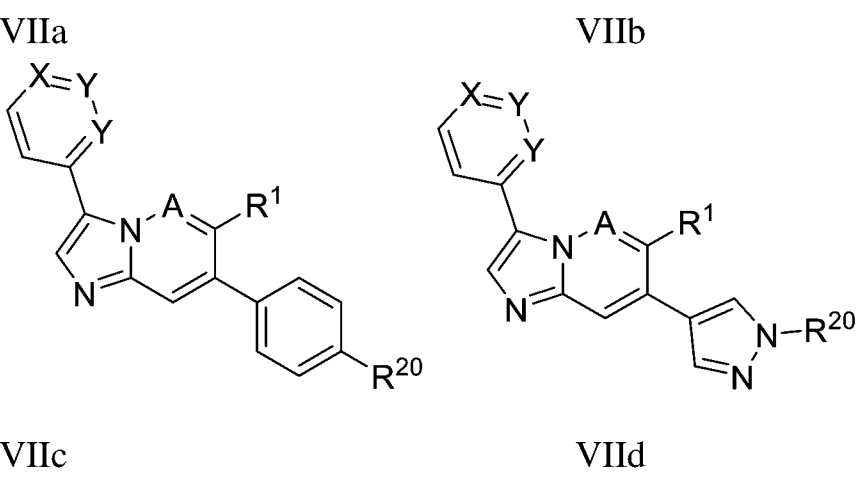
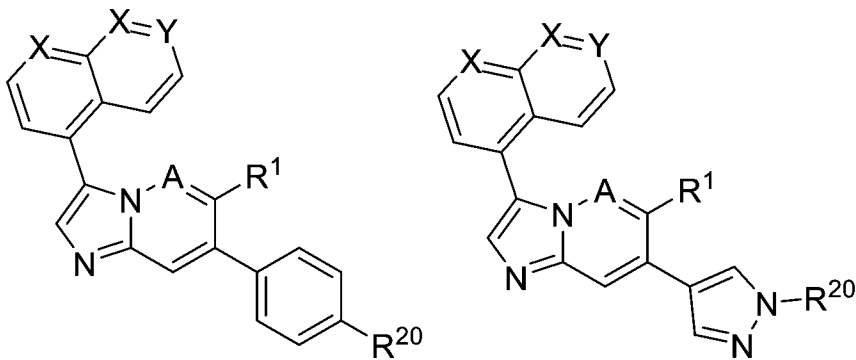
各 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基各

自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵² 之取代基取代。

【0197】 在一些實施例中，本揭示案提供式 VIIa、式 VIIb、式 VIIc 或式 VIId 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各 X 獨立地選自 CH、N 及 CR⁵⁰；

各 Y 獨立地選自 CH 及 CR⁵⁰；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、CN、C(O)NR^cR^d、C(O)R^b 及 C(O)OR^a；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

A 係 N 或 CH；

各 R¹⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、OR^{a1} 及 C(O)OR^{a1}；其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹¹ 之取代基取代；

各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃

伸烷基、鹵基、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 及 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ ，其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基及 4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-10 員雜環烷基、鹵基、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 及 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基及 OH ；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 及 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或 R^{5} 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 OH 及 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH ；

各 R^{a} 、 R^{c} 及 R^{d} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 4-6 員雜環烷基，其中該 4-6 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【0198】 在一些實施例中，該化合物係式 VIIa 之化合物。在一些實施例中，該化合物係式 VIIb 之化合物。在一些實施例中，該化合物係式 VIIc 之化合物。在一些實施例中，該化合物係式 VIId 之化合物。

【0199】 本揭示案進一步提供一種醫藥組成物，其包含本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0200】 本揭示案進一步提供抑制 ALK2 活性之方法，其中該方法包括向患

者投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0201】 本揭示案進一步提供治療與抑制 ALK2 相互作用相關之疾病或病症的方法，其中該方法包括向有需要之患者投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0202】 本揭示案進一步提供治療患者之癌症的方法，其中該方法包括向該患者投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0203】 本揭示案進一步提供治療患者之骨髓增生性疾病的方法，其中該方法包括向該患者投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及魯索替尼(ruxolitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0204】 亦應理解，為清楚起見而在獨立實施例情形中描述的本揭示案之某些特徵亦可組合提供於單一實施例中(同時該等實施例意欲組合就如同以多種獨立形式書寫一般)。相反，為簡潔起見而在單一實施例情形中描述的本揭示案之各種特徵亦可獨立地或以任何適合子組合提供。因此，預期描述為式(I)化合物之實施例的特徵可組合成任何適合的組合。

【0205】 在本說明書各處，化合物之某些特徵係以群組或範圍揭示。尤其預期此類揭示內容包括該等群組及範圍各成員之每一個別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基」特定地意欲獨立地揭示(但不限於)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及 C₆烷基。

【0206】 術語「n 員」(其中 n 係整數)典型地描述一個部分中成環原子之數量，其中成環原子之數量係 n。舉例而言，哌啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例且 1,2,3,4-四氫萘係 10 員環烷基之實例。

【0207】 在本說明書各處，可描述定義二價連接基團之變數。特定地預期每

一連接取代基包括該連接取代基之正向及反向形式。舉例而言， $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ 包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ 及 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ 且意欲獨立地揭示該等形式中之每一種。在結構需要連接基團之情況下，關於該基團所列之馬庫西變數(Markush variable)應理解為連接基團。舉例而言，若該結構需要連接基團且關於該變數之馬庫西群組定義列出「烷基」或「芳基」，則應理解，「烷基」或「芳基」分別表示連接性伸烷基或伸芳基。

【0208】 術語「經取代」意味著一個原子或原子團在形式上將氫置換為「取代基」連接至另一基團。除非另外指示，否則術語「經取代」係指任何水準之取代，例如單取代、二取代、三取代、四取代或五取代，只要此類取代係容許的。該等取代基係獨立地選擇，且取代可在任何化學上可接近之位置。應理解，在給定原子處之取代受價態限制。應理解，在給定原子處之取代產生化學式穩定之分子。短語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。術語「經取代」意味著氫原子經移除且經取代基置換。單個二價取代基，例如側氧基，可置換兩個氫原子。

【0209】 術語「 C_{n-m} 」指示包括終點在內之範圍，其中 n 及 m 係整數且指示碳原子之數量。實例包括 C_{1-4} 、 C_{1-6} 及類似形式。

【0210】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴基。術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烷基與化合物其餘部分之連接點置換的烷烴。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、高級同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及類似基團。

【0211】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵的對應於烷基之直鏈或分支鏈烴基。烯基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烯基與化合物其餘部分之連接點置換的烯烴。術語「C_{n-m} 烯基」係指具有 n 至 m 個碳之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。例示性烯基包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及類似基團。

【0212】 單獨或與其他術語組合使用之術語「炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵的對應於烷基之直鏈或分支鏈烴基。炔基在形式上對應於一個 C-H 鍵經炔基與化合物其餘部分之連接點置換的炔烴。術語「C_{n-m} 炔基」係指具有 n 至 m 個碳之炔基。例示性炔基包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0213】 單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基在形式上對應於兩個 C-H 鍵經伸烷基與化合物其餘部分之連接點置換的烷烴。術語「C_{n-m} 伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括但不限於乙-1,2-二基、乙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及類似基團。

【0214】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中該烷基如上文所定義。術語「C_{n-m} 烷氧基」係指烷基具有 n 至 m 個碳的烷氧基。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及類似基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0215】 單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷氧基」係指二價烷氧基連接基團。伸烷氧基在形式上對應於式-O-烷基之基團，其中 C-H 鍵經伸烷氧基與

化合物其餘部分之連接點置換。術語「 C_{n-m} 伸烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷氧基。

【0216】 術語「胺基」係指式 $-NH_2$ 之基團。

【0217】 單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指 $-C(=O)-$ 基團，又可寫作 $C(O)$ 。

【0218】 如本文所使用，術語「胺甲醯基(carbamoyl)」與「胺甲醯基(carbamyl)」可互換地指式 $-C(O)NH_2$ 之基團。

【0219】 如本文所使用，術語「羧基」係指式 $-C(O)OH$ 之基團。

【0220】 術語「氰基」或「腈」係指式 $-C\equiv N$ 之基團，又可寫作 $-CN$ 。

【0221】 如本文所使用，術語「 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基」係指式 $-(C_{1-3} \text{ 伸烷基})-(C_{1-3} \text{ 烷氧基})$ 之基團。

【0222】 如本文所使用，術語「 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基」係指式 $-(C_{1-3} \text{ 伸烷氧基})-(C_{1-3} \text{ 烷氧基})$ 之基團。

【0223】 如本文所使用，術語「 $HO-C_{1-3}$ 烷氧基」係指式 $-(C_{1-3} \text{ 伸烷氧基})-OH$ 之基團。

【0224】 如本文所使用，術語「 $HO-C_{1-3}$ 烷基」係指式 $-(C_{1-3} \text{ 伸烷基})-OH$ 之基團。

【0225】 如本文所使用，術語「氰基- C_{1-3} 烷基」係指式 $-(C_{1-3} \text{ 伸烷基})-CN$ 之基團。

【0226】 如本文所使用，術語「 H_2N-C_{1-3} 烷基」係指式 $-(C_{1-3} \text{ 伸烷基})-NH_2$ 之基團。單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟基、氯基、溴基及碘基。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F 、 Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基係 F 。

【0227】 如本文所使用，術語「鹵烷基」係指一或多個氫原子經鹵素原子置換之烷基。術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子及至少一個至 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個相同或不同之鹵素原子的 C_{n-m} 烷基。在一些實施例中，鹵素原子係氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。例示性鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 及類似基團。在一些實施例中，鹵烷基係氟烷基。

【0228】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其中該鹵烷基如上文所定義。術語「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指鹵烷基具有 n 至 m 個碳的鹵烷氧基。例示性鹵烷氧基包括三氟甲氧基及類似基團。在一些實施例中，鹵烷氧基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0229】 術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子，當連接至碳時形成羰基，或連接至雜原子時形成亞砷或砷基團，或 *N*-氧化物基團。在一些實施例中，雜環基團可視情況經 1 個或 2 個側氧基(=O)取代基取代。

【0230】 術語「硫離子基」係指作為二價取代基之硫原子，當連接至碳時形成硫代羰基($C=S$)。

【0231】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0232】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0233】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個

或 1 至 3 個碳原子。

【0234】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0235】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0236】 如本文所使用，術語「胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH₂ 之基團。

【0237】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基」係指式-S(O)₂NH(烷基)之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0238】 如本文所使用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基」係指式-S(O)₂N(烷基)₂ 之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0239】 如本文所使用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH₂ 之基團。

【0240】 如本文所使用，術語「 C_{n-m} 烷基胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂NH(烷基)-NH(烷基)之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0241】 如本文所使用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-NHS(O)₂N(烷基)₂ 之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0242】 如本文所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「胺基羰基胺基」

係指式-NHC(O)NH₂之基團。

【0243】 如本文所使用，術語「C_{n-m}烷基胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH(烷基)之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0244】 如本文所使用，術語「二(C_{n-m} 烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)₂之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0245】 如本文所使用，術語「C_{n-m} 烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-NH(烷基)之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0246】 如本文所使用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)₂之基團，其中各烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0247】 如本文所使用，術語「巯基」係指式-SH 之基團。

【0248】 如本文所使用，術語「C_{n-m} 烷基巯基」係指式-S-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0249】 如本文所使用，術語「C_{n-m} 烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0250】 如本文所使用，術語「C_{n-m} 烷基磺醯基」係指式-S(O)₂-烷基之基團，其中該烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0251】 術語「芳族基」係指具有一或多個具芳族特徵(亦即，具有 $(4n + 2)$ 個離域 π 電子，其中 n 係整數)之多不飽和環的碳環或雜環。

【0252】 單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳族烴基，其可為單環或多環的(例如具有 2 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基及類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基。在一些實施例中，芳基係萘基。

【0253】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳族基團」係指具有至少一個選自硫、氧、氮及磷之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 可為 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有 5-10 個環原子，其包括碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 5-6 個環原子及 1 個或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基係五員或六員雜芳基環。在其他實施例中，雜芳基係八員、九員或十員稠合雙環雜芳基環。例示性雜芳基包括但不限於吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、呋唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基(包括 1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,3-及 2,6-蔡啶)、吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-*b*]噻唑基、嘌呤基、吡唑并嘧啶基(包括吡唑并[1,5-*a*]嘧啶及吡唑并[4,3-*d*]嘧啶基)、咪唑并吡啶基(亦即，咪唑并[1,2-*a*]吡啶基)及類似基團。在一些實施例中，雜芳基係吡啶酮(例如 2-吡啶酮)。例示性五員環雜芳基

包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。例示性六員環雜芳基係吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、異吡啶基及嗒嗪基。

【0254】 單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳族烴環系統(單環、雙環或多環)，包括環狀烷基及烯基。術語「 C_{n-m} 環烷基」係指具有 n 至 m 個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)基團及螺環。環烷基可具有 3、4、5、6 或 7 個成環碳(C_{3-7})。環烷基可具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個成環碳(C_{3-10})。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環成員、3 至 5 個環成員或 3 至 4 個環成員。在一些實施例中，環烷基係單環的。在一些實施例中，環烷基係單環或雙環的。在一些實施例中，環烷基係 C_{3-6} 單環環烷基。環烷基之成環碳原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基。環烷基亦包括亞環烷基。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在環烷基之定義中亦包括具有一或多個芳族環與環烷基環，例如環戊烷、環己烷及類似物之苯并或噻吩基衍生物稠合(亦即，與其形成共用鍵)的部分。含有稠合芳族環之環烷基可經由包括稠合芳族環之成環原子在內之任何成環原子連接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莰基、降蒎基、降薈基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基及類似基團。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0255】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指一種非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之一部分，具有至少一

個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員，且具有 4-10 個環成員、4-7 個環成員或 4-6 個環成員。在術語「雜環烷基」內包括單環 4 員、5 員、6 員及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或雙環(例如具有兩個稠合或橋連環)或螺環環系統。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1、2 或 3 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基或其他經氧化鍵聯(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂、N-氧化物等)或氮原子可經四級銨化。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。在雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個芳族環與雜環烷基環，例如哌啶、嗎啉、氮呋等之苯并或噻吩基衍生物稠合(亦即，與其形成共用鍵)的部分。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由包括稠合芳族環之成環原子在內之任何成環原子連接。雜環烷基之實例包括氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、嗎啉基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、1-氧-8-氮雜螺[4.5]癸基、2,5λ²-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、6-氧-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基、哌啶基、哌嗪基、側氧基哌嗪基、哌喃基、吡咯啶基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫茶基、2,3-二氫-1H-茛-5-基、異吲哚啉基、莨菪烷基及硫代嗎啉基。

【0256】 在某些地方，該等定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則該等環可連接至任何環成員，只要不超過該原子之價態。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接於該環之任何位置處，而氮雜環丁烷-3-基環連接於 3 位處。

【0257】 本文所描述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除

非另外指示，否則涵蓋所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有不對稱取代之碳原子的本發明之化合物可以光學活性或外消旋形式分離。有關如何由無光學活性之起始物質製備光學活性形式的方法係此項技術中已知的，諸如藉由拆分外消旋混合物或立體選擇性合成製備。烯烴、 $C=N$ 雙鍵及類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文所描述之化合物中，且所有該等穩定異構體均涵蓋在本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構體已描述且可以異構體混合物形式或以分開之異構體形式分離。

【0258】 化合物之外消旋混合物的拆分可藉由此項技術中已知之多種方法中的任一種進行。一種方法包括使用對掌性拆分酸進行之分級再結晶，該酸係光學活性、成鹽有機酸。適用於分級再結晶方法中之拆分劑係例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸如 β -樟腦磺酸之 D 及 L 形式。適用於分級結晶方法中之其他拆分劑包括 α -甲基苯甲胺(例如 S 及 R 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃素、N-甲基麻黃素、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及類似物之立體異構純形式。

【0259】 外消旋混合物之拆分亦可藉由在填有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來進行。適合溶離溶劑組成可由熟習此項技術者決定。

【0260】 在一些實施例中，本揭示案之化合物具有(R)-構型。在其他實施例中，該等化合物具有(S)-構型。在具有多個對掌性中心之化合物中，除非另外指示，否則該化合物中之每一對掌性中心可獨立地為(R)或(S)。具有兩個對掌性中心之化合物可例如具有(R,R)、(R,S)、(S,R)或(S,S)構型。

【0261】 本揭示案之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相

鄰雙鍵之交換連同伴隨之質子遷移得到。互變異構形式包括質子轉移互變異構體，該等互變異構體係具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。例示性質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內酯-內醯胺對、烯胺-亞胺對及質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置的環狀形式，例如 1*H*-及 3*H*-咪唑；1*H*-、2*H*-及 4*H*-1,2,4-三唑；1*H*-及 2*H*-異吡啶；以及 1*H*-及 2*H*-吡啶。互變異構形式可呈平衡或經適當取代而在空間上鎖定於一種形式。

【0262】 本揭示案之化合物亦可包括中間體或最終化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子數但具有不同質量數之原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。本揭示案之化合物的一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度的原子之同位素置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本揭示案之化合物中的一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，該化合物包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個氕原子。將同位素納入有機化合物中之合成方法係此項技術中已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971 ; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765)。同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如 NMR 波譜法、代謝實驗及/或檢定。

【0263】 經同位素(諸如氘)取代可由於較大代謝穩定性(例如增加之活體內半衰期或降低之劑量要求)而提供某些治療優勢，且因此在一些情況下可為較佳的。(A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.***2011**, 54, 201-210 ; R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.***2015**, 58, 308-312)。

【0264】 如本文所使用，術語「化合物」意圖包括所描繪結構之所有立體異

構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。該術語亦意圖指本揭示案之化合物，不管其製備方法如何，例如合成製備、經生物方法(例如代謝或酶轉化)製備或其組合。

【0265】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與其他物質如水及溶劑(例如水合物及溶劑合物)一起存在，或可經分離。當呈固態時，本文所描述之化合物及其鹽可以各種形式存在，且可例如呈溶劑合物形式，包括水合物。該等化合物可呈任何固態形式，諸如多形性物或溶劑合物，因此，除非另外指示，否則本說明書提及之化合物及其鹽應理解為涵蓋該化合物之任何固態形式。

【0266】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其鹽係實質上分離的。「實質上分離」意味著該化合物至少部分或實質上自形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富集本揭示案之化合物的組成物。實質上分離可包括含有以重量計至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%本揭示案之化合物或其鹽的組成物。

【0267】 短語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理的醫學判斷範圍內、適於與人類及動物組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理的效益/風險比相符之化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0268】 如本文所使用，表述「環境溫度」及「室溫」係本文中所理解的且一般係指大致等於進行反應之室內溫度的溫度，例如反應溫度，例如約 20°C至約 30°C溫度。

【0269】 本發明亦包括本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於鹼性殘基如胺之無機或有機酸鹽；酸性殘基如羧酸之鹼金屬或有機鹽，及類

似鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機或有機酸形成的母體化合物之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母體化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中，或在該兩種之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)較佳。適合鹽之清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第 1418 頁；Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19；及 Stahl 等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)。在一些實施例中，本文所描述之化合物包括 N-氧化物形式。合成

【0270】 本揭示案之化合物，包括其鹽在內，可使用已知之有機合成技術製備且可根據多種可能之合成途徑中之任一種，諸如以下方案中之途徑合成。

【0271】 用於製備本文所提供之化合物的反應可在適合溶劑中進行，該等溶劑可由熟習有機合成領域技術者容易地選擇。適合溶劑實質上不與起始物質(反應物)、中間體或產物在反應進行之溫度，例如可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸點溫度範圍內的溫度下反應。給定反應可在一種溶劑或多種溶劑之混合物中進行。取決於特定反應步驟，適合特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

【0272】 本文所提供之化合物的製備可涉及各種化學基團之保護及脫保護。對於保護及脫保護之需求，以及適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。保護基化學可見於例如 T.W. Greene 及 P.G.M.2 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)，其全文以引用之方式併入本文中。

【0273】 反應可根據此項技術中已知之任何適合方法監測。舉例而言，產物

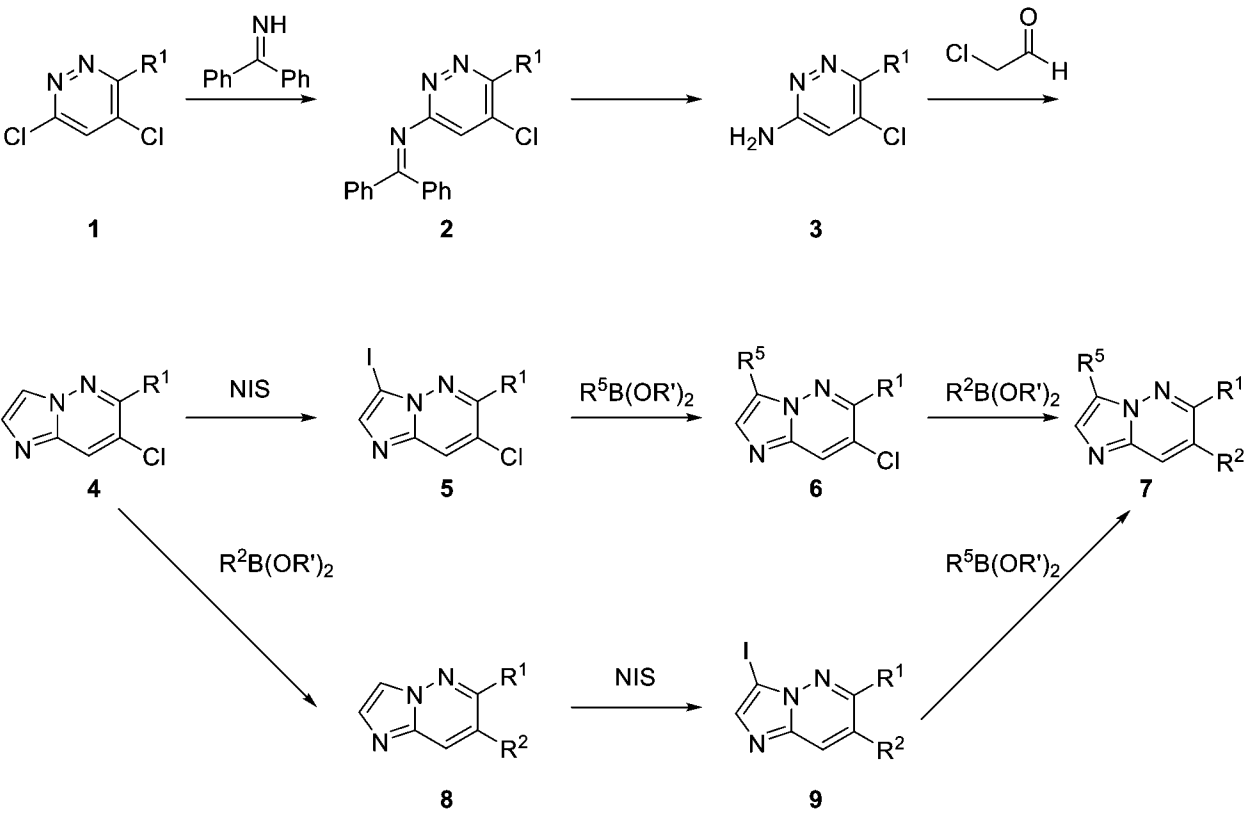
形成可藉由光譜方式，諸如核磁共振波譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見光)或質譜法，或藉由層析法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)監測。

【0274】 如本文所使用，表述「環境溫度」、「室溫」及「r.t.」係本文中所理解的且一般係指大致等於進行反應之室內溫度的溫度，例如反應溫度，例如約 20°C 至約 30°C 溫度。

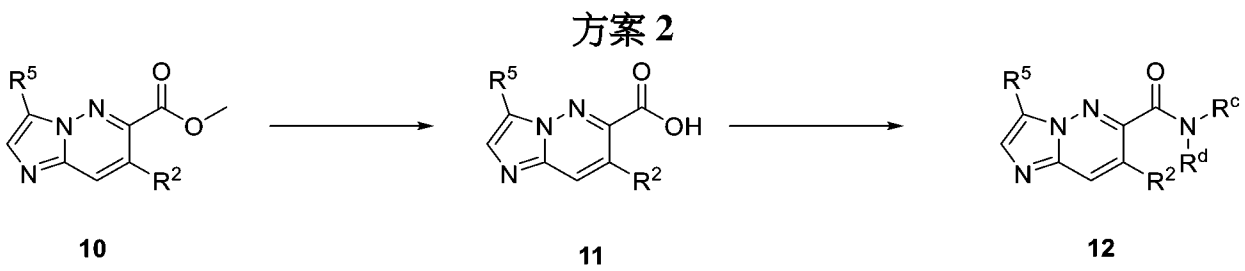
【0275】 本文所揭示之化合物可由熟習此項技術者根據文獻中已知之製備途徑且根據各種可能之合成途徑製備。用於製備本申請案之化合物的例示性合成方法提供於以下方案中。

【0276】 一系列咪唑并[1,2-b]嗒嗪衍生物 **7** 可根據方案 1 中略述之程序製備。胺基嗒嗪 **3** 可藉由用二苯甲酮亞胺對二氯嗒嗪 **1** 進行鈀催化之胺化(*Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6367-6370)，隨後在酸性條件下水解獲得。胺基嗒嗪 **3** 與 2-氯乙醛發生環加成得到咪唑并[1,2-b]嗒嗪 **4**，其可藉由用 NIS 處理而轉化成相應的咪唑并[1,2-b]嗒嗪碘化物 **5**。用硼酸或酯 $\text{R}^5\text{B}(\text{OR}')_2$ 進行鈴木偶合(Suzuki coupling) (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14073-14075) 得到化合物 **6**，該化合物可藉由再與適合硼酸或酯 $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}')_2$ 發生鈴木偶合而轉化成所需咪唑并[1,2-b]嗒嗪衍生物 **7**。或者，咪唑并[1,2-b]嗒嗪 **4** 與硼酸或酯 $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}')_2$ 發生鈴木偶合，得到化合物 **8**，該化合物可藉由用 NIS 處理而轉化成化合物 **9**。咪唑并[1,2-b]嗒嗪碘化物 **9** 隨後可藉由與適合硼酸或酯 $\text{R}^5\text{B}(\text{OR}')_2$ 發生鈴木偶合而轉化成所需咪唑并[1,2-b]嗒嗪衍生物 **7**。

方案 1

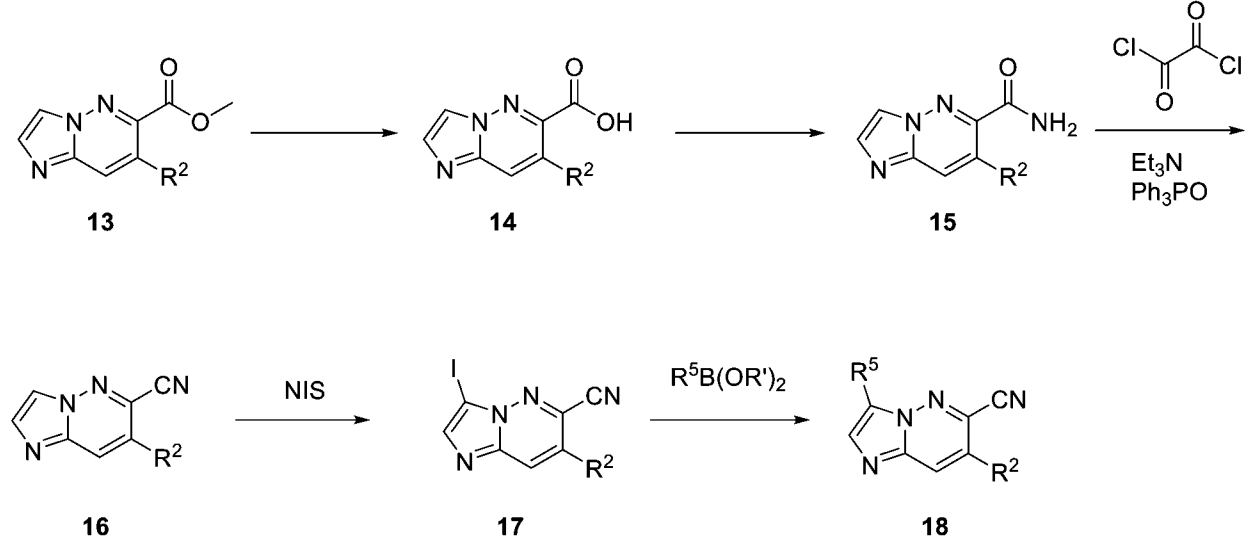


【0277】 一系列咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-甲醯胺衍生物 **12** 可根據方案 2 中略述之程序製備。根據方案 1 中略述之程序製備的咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-甲酸甲酯 **10** 可藉由水解而轉化成相應的酸 **11**。酸 **11** 隨後可藉由使用醯胺化偶合試劑與適當胺偶合而轉化成所需咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-甲醯胺衍生物 **12**，該醯胺化偶合試劑諸如但不限於六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷(BOP)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基磷(PyBOP)、六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶 3-氧化物(HATU)或六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎘鹽(HBTU)。



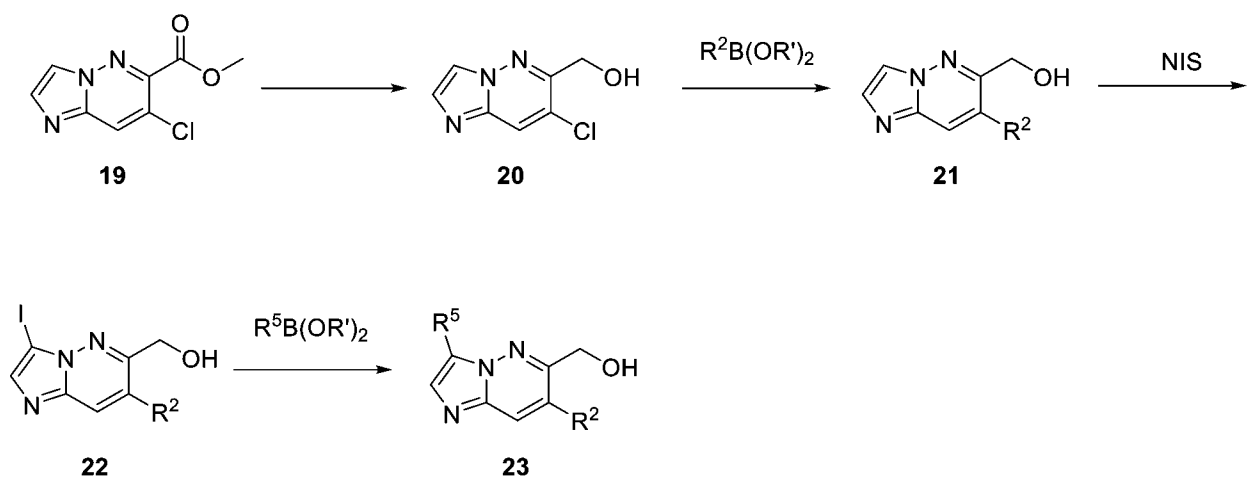
【0278】 一系列咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-甲腈衍生物 **18** 可根據方案 3 中略述之程

序製備。根據方案 1 中略述之程序製備的咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酸甲酯 **13** 可藉由水解而轉化成相應的酸 **14**。酸 **14** 隨後可藉由使用諸如 HATU 之類醯胺化偶合試劑與氯化銨偶合而轉化成咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲醯胺 **15**。在三乙胺及三苯基膦氧化物存在下用草醯氯處理化合物 **15** 可得到化合物 **16**，接著該化合物可藉由用 NIS 處理而轉化成相應的碘化物 **17**。與適合硼酸或酯 $R^5B(OR')_2$ 發生鈴木偶合得到所需咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲腈衍生物 **18**。方案 3

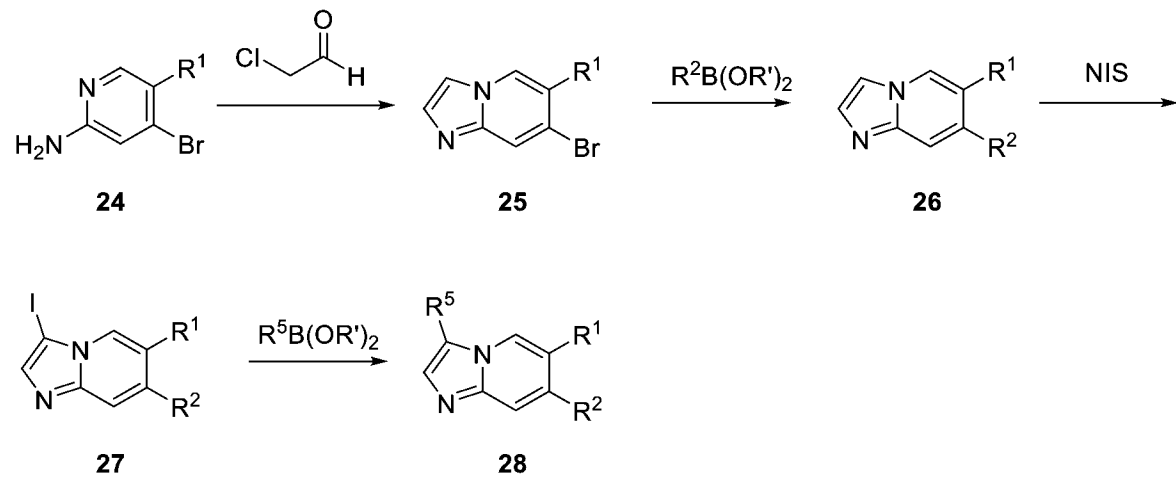


【0279】 一系列咪唑并[1,2-b]嗒嗒衍生物 **23** 可根據方案 4 中略述之程序製備。根據方案 1 中略述之程序製備的 7-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酸甲酯 **19** 可藉由還原而轉化成相應的醇 **20**。醇 **20** 隨後可經由與硼酸或酯 $R^2B(OR')_2$ 發生鈴木偶合而轉化成化合物 **21**。用 NIS 處理化合物 **21** 得到相應碘化物 **22**，其可經由與適合硼酸或酯 $R^5B(OR')_2$ 發生鈴木偶合而轉化成所需咪唑并[1,2-b]嗒嗒衍生物 **23**。

方案 4



【0280】 一系列咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物 **28** 可根據方案 5 中略述之程序製備。胺基吡啶 **24** 與 2-氯乙醛發生環加成得到化合物 **25**，該化合物可經由與硼酸或酯 $R^2B(OR')_2$ 發生鈴木偶合而轉化成化合物 **26**。用 NIS 處理化合物 **26** 得到相應碘化物 **27**，其可經由與適合硼酸或酯 $R^5B(OR')_2$ 發生鈴木偶合而轉化成所需咪唑并[1,2-b]吡啶衍生物 **28**。方案 5



【0281】 本發明將藉助於具體實例更詳細地描述。提供以下實例用於說明目的，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到，可以改變或修改多種非關鍵參數以得到基本上相同之結果。實例之化合物如下描述。

【0282】 所製備之一些化合物的製備型 LC-MS 純化係在 Waters 質量引導之分餾系統執行。用於操作該等系統之基本設備設置、方案及控制軟體詳細地描述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for

Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002) ; 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003) ; 及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。分離之化合物典型地在以下條件下經歷分析型液相層析質譜(LCMS)進行純度檢查:儀器:Agilent 1100 系列, LC/MSD;管柱:Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒度, 2.1 × 5.0 mm;緩衝液:移動相 A:含 0.025% TFA 之水及移動相 B:乙腈;在 3 分鐘內梯度 2%至 80% B, 且流動速率:2.0 mL/min。

【0283】 製備的一些化合物亦藉由如實例中所指示的利用 MS 偵測器之反相高效液相層析法(RP-HPLC), 或急驟層析法(矽膠)以製備規模分離。典型的製備型反相高效液相層析法(RP-HPLC)管柱條件如下:

【0284】 pH = 2 純化: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒度, 30 × 100 mm 管柱, 用以下溶離:移動相 A:含 0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相 B:乙腈;流動速率係 60 mL/min, 分離梯度係針對各化合物, 使用如文獻中所描述之化合物特異性方法優化(Compound Specific Method Optimization)方案優化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]。

【0285】 pH = 10 純化: Waters XBridge C₁₈ 5 μm 粒度, 30 × 100 mm 管柱, 用以下溶離:移動相 A:含 0.15% NH₄OH 之水及移動相 B:乙腈;流動速率係 60 mL/min, 分離梯度係針對各化合物, 使用如文獻中所描述之化合物特異性方法優化方案優化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6,

874-883 (2004)]。

使用方法

【0286】 本揭示案提供調節(例如抑制) ALK2活性之方法，該方法包括向患者投與本文所提供之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。本揭示案之化合物可單獨使用，與其他劑或療法組合使用或用作佐劑或新佐劑以治療疾病或病症，包括癌症。對於本文所描述之用途，可使用本揭示案之化合物中的任一種，包括其任何實施例。

【0287】 在骨髓纖維化(MF)中，相當大比例之患者發展貧血且變得依賴於頻繁紅血球(RBC)輸注(Tefferi, A.等人, Mayo Clinic Proceedings 2012 87, 25-33)。經顯示，MF患者體內血清鐵調素水準升高與血紅蛋白(Hb)水準、對RBC輸注之需求增加及存活率降低相關(Pardanani, A.等人, American Journal of Hematology 2013, 88, 312-316)。BMP信號傳導藉由活化SMAD信號傳導而在驅使鐵調素轉錄誘導方面起到關鍵作用。在貧血小鼠模型中，ALK2或ALK3之肝特異性缺失可阻斷對鐵調素產生及鐵過度負荷之誘導(Steinbicker, A.U.等人, Blood 2011, 118, 4224-4230)。因此，ALK2抑制可與魯索替尼組合用於治療MF患者，因為鐵調素介導之FPN1內化及降解可能不需要JAK2作用(Ross, S.L.等人, Cell Metabolism 2012, 15, 905-917)。ALK2抑制可阻斷鐵調素對鐵代謝之負面影響並改善MF患者之貧血(Asshoff, M.等人, Blood 2017, 129, 1823-1830)。

【0288】 進行性骨化性纖維發育不良(FOP)係一種人類罕見遺傳性骨疾病且患者以骨骼外骨形成至軟骨內成骨為特徵(Yu, P.B.等人, Nature Medicine 2008, 14, 1363-1369；Fukuda, T.等人, Journal of Biological Chemistry 2009 284, 7149-7156)。95% FOP患者在ACVR1/ALK2中帶有點突變且經典FOP之反應性突變係在ALK2中細胞內富含甘胺酸及絲胺酸(GS)之結構域中的617G >A

(R206H)(Shen, Q.等人, Journal of Clinical Investigation 2009, 119, 3462-3472)。亦在非典型性FOP患者的GS結構域或蛋白質激酶結構域之其他胺基酸中發現ALK2突變(Fukuda, T.等人, Biochemical and Biophysical Research Communications 2008, 377, 905-909)。經顯示，不同ALK2突變體可活化BMP信號傳導，而不組成性活化外源BMP配體且該等ALK2突變體在配體刺激後可傳播明顯較強之BMP信號傳導(Van Dinther, M.等人, Journal of Bone and Mineral Research 2010, 25, 1208-1215)。

【0289】 亦在彌漫性內生性橋腦膠質瘤(DIPG；兒科群體之一種高度侵襲性腦橋腹側膠質瘤)中鑑別出ALK2中之活化突變。據報導，ALK2係DIPG中最常出現之突變基因之一。已發現，在195例病例中的46例(24%)中，ALK2在五個特定殘基處帶有非同義異型接合體細胞突變。具有ALK2突變之患者主要為女性(約2:1)且相較於野生型IDPG，其發作年齡較小(約5歲)且總體存活時間較長(約15個月)。該等ALK2突變體對DIPG具有高度特異性且ALK2抑制劑LDN-19318917引起該等ALK2突變體DIPG細胞存活之顯著抑制(Taylor, K.R.等人, Nature Genetics 2014, 46, 457-461；Buczkowicz, P.等人, Nature Genetics 2014, 46, 451-456)。

【0290】 治療與抑制ALK2活性相關之疾病或病症的方法可包括向有需要之患者投與治療有效量的本文所提供之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該疾病或病症係癌症。可使用本揭示案之化合物治療的癌症之實例包括但不限於骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部癌症、皮膚或眼內惡性黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、腎癌、肛門區癌症、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌瘤(carcinoma of the endometrium)、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、

慢性或急性白血病，包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、兒童實體腫瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌瘤、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症，包括由石棉誘發之癌症，及該等癌症之組合。

【0291】 在一些實施例中，可用本揭示案之化合物治療的癌症包括黑素瘤(例如轉移性惡性黑素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如脊髓難治性前列腺腺癌)、乳癌、三陰性乳癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本揭示案包括難治性或復發性惡性疾病，其生長可使用本揭示案之化合物抑制。

【0292】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療的癌症包括但不限於實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌症(例如淋巴瘤、白血病如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發或難治性NHL及復發性濾泡性NHL)、霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0293】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療的疾病及適應症包括但不限於血液癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌症、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌。

【0294】 例示性血液癌症包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性早幼粒細胞性白血病(APL)、慢性淋

巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性NHL及復發性濾泡性NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅細胞增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET))、骨髓發育不良症候群(MDS)、T細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛細胞淋巴瘤、慢性粒細胞淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤。

【0295】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液肉瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤(rhabdosarcoma)、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0296】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞支氣管癌、未分化小細胞支氣管癌、未分化大細胞支氣管癌、支氣管腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨瘤性錯構瘤及間皮瘤。

【0297】 例示性胃腸癌包括食道癌(鱗狀細胞癌瘤、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(外分泌胰臟癌、導管腺癌、胰島瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、腸肽瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。例示性胃腸癌亦包括膽囊癌及肛門癌。

【0298】 例示性泌尿生殖道癌症包括腎癌(腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎母細胞瘤])、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌瘤、畸胎癌瘤、絨毛膜癌瘤、肉瘤、間質細胞癌瘤、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤)。例示

性泌尿生殖道癌症亦包括腎細胞癌及尿道上皮癌。

【0299】 例示性肝癌包括肝細胞瘤(hepatoma/hepatocellular carcinoma)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0300】 例示性骨癌包括例如成骨肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨腫瘤(osteochondroma)(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0301】 例示性神經系統癌症包括頭骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃色瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果腺瘤)、膠質母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、少突膠質細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌症(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及神經母細胞瘤及萊-杜二氏病(Lhermitte-Duclos disease)。例示性神經系統癌症亦包括神經外胚層腫瘤及松果體腫瘤。

【0302】 例示性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌瘤、腫瘤前子宮頸細胞病變)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤)、顆粒泡膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤(Sertoli – Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌瘤、上皮癌瘤、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌(癌瘤)。例示性神經系統癌症亦包括神經外胚層腫瘤及松果體腫瘤。

【0303】 例示性皮膚癌包括黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、默克爾細胞皮膚癌、胎塊、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療的疾病及適應症包括

但不限於鎌狀細胞疾病(例如鎌狀細胞貧血)、三陰性乳癌(TNBC)、骨髓發育不良症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及尿道上皮癌。

【0304】 例示性頭頸癌包括膠質母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻竇及鼻旁竇癌、甲狀腺及副甲狀腺癌。例示性頭頸癌亦包括眼部腫瘤、唇部及口部腫瘤以及鱗狀頭頸癌。

【0305】 本揭示案之化合物以可用於抑制腫瘤轉移。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療產生PGE₂(例如過度表現Cox-2之腫瘤)及/或腺苷(過度表現CD73及CD39之腫瘤)之腫瘤。在多種腫瘤中，諸如在結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌及肺癌中已偵測到Cox-2之過度表現，其中其與預後不良相關。在血液癌症模型，諸如RAJI(伯基特氏淋巴瘤)及U937(急性原單核球性白血病)中以及在患者之母細胞中已報導COX-2之過度表現。CD73在包括結腸癌、肺癌、胰臟癌及卵巢癌在內之各種人類癌瘤中上調。重要的是，CD73之較高表現量與腫瘤新血管形成、侵襲性及轉移相關且其中乳癌患者之存活期較短。

【0306】 術語「個體」或「患者」可互換使用，指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0307】 短語「治療有效量」係指引起研究人員、獸醫、醫學博士或其他臨床醫生在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物或醫學反應的活性化化合物或醫藥劑之量。

【0308】 如本文所使用，術語「治療(treating/treatment)」係指以下一或多種：
(1)抑制疾病；例如抑制經歷或展示疾病、病況或病症之病變或症狀之個體的疾病、病況或病症(亦即，停滯該病變及/或症狀之進一步發展)；及(2)改善該疾病；

例如改善經歷或展示該疾病、病況或病症之病變或症狀之個體的疾病、病況或病症(亦即，逆轉病變及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0309】 如本文所使用，術語「接觸」係指使指定化合物在活體外系統或活體內系統中集合在一起以使其在物理上足夠接近以相互作用。

【0310】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可用於預防本文所提及之任何疾病或降低發展本文所提及之任何疾病的風險；例如預防傾向於發生疾病、病況或病症但尚未經歷或展示該疾病之病變或症狀之個體的疾病、病況或病症，或降低該個體發展該疾病、病況或病症之風險。

組合療法

【0311】 一或多種額外醫藥劑或治療方法，諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、放射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞介素療法(例如 IL2、GM-CSF 等)及/或酪胺酸激酶抑制劑可與本文所描述之化合物組合使用以治療 ALK2 相關疾病、病症或病況，或如本文所描述之疾病或病況。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一劑型中，或該等藥劑可作為獨立劑型同時或依序投與。

I. 免疫檢查點療法

【0312】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療如本文所描述之癌症。本揭示案之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對免疫檢查點分子，諸如 CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (又稱為 4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1 及 PD-L2 之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自以下之刺激性檢查點分子：

CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自以下之抑制性檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM-3、TIGIT 及 VISTA。在一些實施例中，本文所提供的本揭示案之化合物可與一或多種選自以下之藥劑組合使用：KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFR β 抑制劑。

【0313】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可與例如 OX40、CD27、GITR 及 CD137(又稱為 4-1BB)免疫檢查點分子之一或多種促效劑組合使用。

【0314】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0315】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)(又稱為 MK-3475)、度伐單抗(durvalumab) (Imfinzi®)、匹利珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122 或 AMP-224。在一些實施例中，該抗 PD-1 單株抗體係納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係 MGA012。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏土米魯單抗(utomilumab))。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係伊匹單抗(ipilumimab)。

【0316】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與 INCB086550 組合使用。

【0317】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗 PD1 抗體、抗小分子 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體抑制劑。在一些實施例中，在美國專利公開案第 US 20170107216 號、第 US 20170145025 號、第 US 20170174671 號、第 US

20170174679 號、第 US 20170320875 號、第 US 20170342060 號、第 US 20170362253 號、第 US 20180016260 號、第 US 20180057486 號、第 US 20180177784 號、第 US 20180177870 號、第 US 20180179179 號、第 US 20180179197 號、第 US 20180179201 號及第 US 20180179202 號中所述之 PD-L1 檢定中，小分子 PD-L1 抑制劑之 IC₅₀ 小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM，各案以全文引用之方式併入用於所有目的。

【0318】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (又稱為 RG7446) 或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0319】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 及 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/PD-L1 係 MCLA-136。

【0320】 在一些實施例中，該抑制劑係 MCLA-145。

【0321】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體伊匹單抗、曲美木單抗 (tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0322】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CSF1R 抑制劑，例如抗 CSF1R 抗體。在一些實施例中，抗 CSF1R 抗體係 IMC-CS4 或 RG7155。

【0323】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781 或 INCAGN2385。

【0324】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIM3 抑制劑，例如

抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體係 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0325】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 GITR 抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體係 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0326】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 OX40 促效劑，例如 OX40 促效劑抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 MEDI0562、MEDI6469、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。

【0327】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體係奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。

【0328】 本揭示案之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，該雙特異性抗體之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGF β 受體。

【0329】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，該代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括艾卡噪斯他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。精胺酸酶抑制劑之實例係 CB-1158。

【0330】 如通篇所提供，該等額外化合物、抑制劑、藥劑等可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或其可作為獨立劑型同時或依序投與。

II. 癌症療法

【0331】 癌細胞之生長及存活可受多種信號傳導路徑影響。因此，有用的是，

組合不同酶/蛋白質/受體抑制劑，該等抑制劑在活性受其調節之目標中展現不同偏好，且可用於治療該等病況。可與本揭示案之化合物組合的藥劑之實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑抑制劑、Raf-MAPK 路徑抑制劑、JAK-STAT 路徑抑制劑、 β 連環蛋白路徑抑制劑、切刻路徑抑制劑、刺蝟蛋白路徑抑制劑、Pim 激酶抑制劑以及蛋白質伴侶及細胞週期進程抑制劑。靶向多個信號傳導路徑(或多個參與給定信號傳導路徑之生物分子)可降低在細胞群中發生藥物抗性之可能性，及/或降低治療毒性。

【0332】 本揭示案之化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合使用以治療疾病，諸如癌症。癌症之實例包括實體腫瘤及液體腫瘤，諸如血液癌症。舉例而言，本揭示案之化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HPK、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL 及 B-Raf。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與以下一或多種抑制劑組合用於治療癌症。可與本揭示案之化合物組合用於治療癌症之抑制劑的非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如 AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、魯西坦尼(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼、巴瑞克替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如艾卡噪斯他及 NLG919)、

LSD1 抑制劑(例如 GSK2979552、INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如 INCB50797 及 INCB50465)、PI3K- γ 抑制劑如 PI3K- γ 選擇性抑制劑 CSF1R 抑制劑(例如 PLX3397 及 LY3022855)、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴結構域及末端外結構域家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑, 諸如 OTX015、CPI-0610、INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。HDAC 抑制劑諸如盤比諾斯他(panobinostat)及維諾斯他(vorinostat)。c-Met 抑制劑諸如奧妥珠單抗(onartumzumab)、提萬替尼(tivantnib)及 INC-280。BTK 抑制劑諸如依魯替尼(ibrutinib)。mTOR 抑制劑諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)。Raf 抑制劑諸如維莫非尼(vemurafenib)及達拉非尼(dabrafenib)。MEK 抑制劑諸如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973。Hsp90(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))、週期蛋白依賴性激酶(例如帕博西尼(palbociclib))、PARP (例如奧拉帕尼(olaparib))及 Pim 激酶(LGH447、INCB053914 及 SGI-1776)之抑制劑亦可與本揭示案之化合物組合。

【0333】 在一些實施例中,本揭示案之化合物可與一或多種 JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2, 例如魯索替尼、巴瑞克替尼或 INCB39110)組合。在一些實施例中,本揭示案之化合物可與一或多種 JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2, 例如魯索替尼、巴瑞克替尼或 INCB39110)組合用於治療癌症如骨髓增生性疾病。舉例而言,骨髓增生性疾病係骨髓纖維化。在一些實施例中,本揭示案之化合物可與魯索替尼或其醫藥學上可接受之鹽組合。在一些實施例中,本揭示案之化合物可與魯索替尼或其醫藥學上可接受之鹽組合,用於治療骨髓增生性疾病如骨髓纖維化。

【0334】 本揭示案之化合物可與一或多種用於治療諸如癌症之類疾病之藥劑

組合使用。在一些實施例中，該藥劑係烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括苯達莫斯汀(bendamustine)、氮芥(nitrogen mustards)、伸乙基亞胺衍生物、烷基磺酸酯、硝基脲(nitrosoureas)及三氮烯(triazenes)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雙氯乙基甲胺(chlormethine)、環磷醯胺(Cytoxan™)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法蘭(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基三聚氰胺(triethylene-melamine)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramine)、百消安(busulfan)、卡莫斯汀(carmustine)、洛莫斯汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇係地塞米松(dexamethasone, DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係來那度胺(lenalidomide, LEN)或泊馬度胺(pomalidomide, POM)。

【0335】 本揭示案之化合物又可與其他癌症治療方法，例如化學療法、照射療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術組合使用。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、過繼 T 細胞轉移、作為 T 細胞活化增強劑之嵌合抗原受體(Chimeric antigen receptor, CAR) T 細胞治療、溶瘤病毒療法，及免疫調節小分子，包括沙利度胺(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑，及類似療法。該等化合物可與一或多種諸如化學治療劑之類抗癌藥組合投與。例示性化學治療劑包括以下任一種：阿倍瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿曲替諾(alitretinoin)、別嘌醇(allopurinol)、六甲密胺(altretamine)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿非迪黴素(aphidicolin)、三氧化砷(arsenic trioxide)、

(asparaginase)、阿西替尼(axitinib)、阿紫胞苷(azacitidine)、貝伐單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、巴瑞克替尼、比卡魯胺(bicalutamide)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米、布立尼布(brivanib)、布帕尼西(buparlisib)、靜脈內用白消安、口服用白消安、卡普羅酮(calusterone)、坎普土沙(camptosar)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫斯汀(carmustine)、西地尼布(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪、達克替尼(dacomitinib)、放線菌素 D(dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素 D、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素(denileukin)、地尼介白素(denileukin diftitox)、脫氧柯福黴素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、屈洛昔芬(droloxafine)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、恩紫魯胺(enzalutamide)、表葉毒素(epidophyllotoxin)、表柔比星(epirubicin)、艾普塞隆(epothilones)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氮尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、艾德拉昔布(idelalisib)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 $\alpha 2a$ 、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉

帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺、來曲唑(letrozole)、亞葉酸(leucovorin)、
 乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、
 氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法蘭(melphalan)、
 巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、
 米拉黴素(mithramycin)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托
 蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、諾維本(navelbene)、
 耐昔妥珠單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼羅替
 尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、諾莫單抗(nofetumomab)、奧瑟瑞林(oserelin)、
 奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、盤
 尼圖單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、培非
 司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、
 匹拉昔布(pilaralisib)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、普納替
 尼(ponatinib)、卟吩姆(porfimer)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、
 米帕林(quinacrine)、雷尼株單抗(ranibizumab)、尿酸水解酶(rasburicase)、瑞格
 非尼(regorafenib)、雷諾昔芬(reloxafine)、來那度胺(revlimid)、利妥昔單抗、魯
 索替尼、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲黴素、舒尼替尼(sunitinib)、馬來酸舒尼替尼
 (sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺、替尼泊
 苷(teniposide)、睾內酯(testolactone)、沙立度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻
 替哌(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗
 (tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲普瑞林
 (triptorelin)、尿嘧啶氮芥、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春
 花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓
 (vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0336】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(Herceptin)；針對共刺激分子諸如 CTLA-4(例如伊匹單抗或曲美木單抗)、4-1BB、PD-1 及 PD-L1 之抗體；或針對細胞介素(IL-10、TGF- β 等)之抗體。可與本揭示案之化合物組合用於治療癌症或諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染之類感染的針對 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體的實例包括但不限於納武單抗、派姆單抗、MPDL3280A、MEDI-4736 及 SHR-1210。

【0337】 其他抗癌劑包括激酶相關細胞增殖病症之抑制劑。該等激酶包括但不限於 Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、ephrin 受體激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk 及 SGK。

【0338】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移者，諸如針對包括 CCR2 及 CCR4 在內之趨化因子受體的拮抗劑。

【0339】 本揭示案之化合物又可與一或多種抗炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。類固醇包括但不限於 17 α -炔雌醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪酮(testosterone)、潑尼松(prednisone)、氟甲睪酮(flouxymesterone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、甲睪酮(methyltestosterone)、潑尼松龍(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羥孕酮(hydroxyprogesterone)、胺魯米特(aminoglutethimide)及乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesteroneacetate)。

【0340】 本揭示案之化合物亦可與洛那法尼(lonafarnib) (SCH6636)、替吡法尼(tipifarnib) (R115777)、L778123、BMS 214662、替紮他濱(tezacitabine) (MDL 101731)、Sml1、曲安平(triapine)、地多斯(didox)、曲米多斯(trimidox)及阿米多斯(amidox)。

【0341】 本文所描述之化合物可與另一免疫原性劑，諸如癌細胞、純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染的細胞組合。可用腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑素瘤抗原肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0342】 本文所描述之化合物可與疫苗接種方案組合使用以治療癌症。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自人類癌症中所涉及之病毒的蛋白質，該等病毒諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些實施例中，本揭示案之化合物可與腫瘤特異性抗原，諸如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白之組合使用。在一些實施例中，本文所描述之化合物可與用於活化高效抗腫瘤反應之樹突狀細胞組合。

【0343】 本揭示案之化合物可與雙特異性巨環肽組合使用，該等雙特異性巨環肽使表現 $\text{Fe } \alpha$ 或 $\text{Fe } \beta$ 受體之效應細胞靶向腫瘤細胞。本揭示案之化合物亦可與活化宿主免疫反應性之巨環肽組合。

【0344】 本揭示案之化合物可與骨髓移植組合使用以治療多種造血系統起源之腫瘤。

【0345】 預期適於與本揭示案之化合物組合使用的抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0346】 例示性適合 NRTI 包括齊多夫定(zidovudine)(AZT)；去羥肌苷(didanosine)(ddI)；紮西他濱(zalcitabine)(ddC)；司他夫定(stavudine)(d4T)；拉米夫定(lamivudine)(3TC)；阿巴卡韋(abacavir)(1592U89)；阿德福韋酯(adeфовir

dipivoxil)[bis(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir)(BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]； β -L-FD4 (又稱 β -L-D4C 及 β -L-2'3'-雙脫氧-5-氟-胞苷)；DAPD ((-)- β -D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧雜環戊烷)；及羅德諾辛(lodenosine)(FddA)。典型的適合 NNRTI 包括奈韋拉平(nevirapine)(BI-RG-587)；地拉韋定(delaviradine)(BHAP，U-90152)；依法韋侖(efavirenz)(DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)；及(+)-酮內酯類香豆素 A (NSC-675451)及 B。典型的適合蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir)(Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir)(ABT-538)；茛地那韋(indinavir)(MK-639)；奈非那韋(nelfnavir)(AG-1343)；安普那韋(amprenavir)(141W94)；拉西那韋(lasinavir)(BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1 549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地(pentafuside)及 Yisum 計劃號 11607。

【0347】 本文所描述之化合物可與針對膜受體激酶之其他藥劑組合或依序使用，尤其是對於已對靶向療法發展原發性或獲得性抗性之患者。該等治療劑包括針對 EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1 或 Flt-3 以及針對癌症相關融合蛋白激酶諸如 Bcr-Abl 及 EML4-Alk 之抑制劑或抗體。針對 EGFR 之抑制劑包括吉非替尼(gefitinib)及埃羅替尼(erlotinib)，以及針對 EGFR/Her2 之抑制劑包括但不限於達克替尼(dacomitinib)、阿法替尼、拉帕替尼及來那替尼。針對 EGFR 之抗體包括但不限於西妥昔單抗、盤尼圖單抗及耐昔妥珠單抗。c-Met 抑制劑可與本文所揭示之化合物組合使用。該等抑制劑包括奧妥珠單抗、提萬替尼及 INC-280。針對 Abl (或 Bcr-Abl)之藥劑包括伊馬替尼、達沙替尼、尼羅替尼及普納替尼且針對 Alk (或 EML4-ALK)之藥劑包括克唑替尼。

【0348】 血管生成抑制劑可與本文所揭示之化合物組合而有效用於一些腫瘤。該等抑制劑包括針對 VEGF 或 VEGFR 之抗體或 VEGFR 之激酶抑制劑。針對 VEGF 之抗體或其他治療蛋白質包括貝伐單抗及阿柏西普。VEGFR 激酶抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括但不限於舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、西地尼布、帕唑帕尼、瑞格非尼、布立尼布及凡德他尼。

【0349】 在癌症中常常見到細胞內信號傳導路徑活化，且靶向該等路徑之組分的藥劑已與受體靶向劑組合以增強功效並降低抗性。可與本文所描述之化合物組合之藥劑的實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑抑制劑、Raf-MAPK 路徑抑制劑、JAK-STAT 路徑抑制劑以及蛋白質伴侶及細胞週期進程之抑制劑。

【0350】 針對 PI3 激酶之藥劑包括但不限於托普拉昔布(topilalisib)、艾德拉斯昔布、布帕昔布(buparlisib)。mTOR 抑制劑，諸如雷帕黴素、西羅莫司、替西羅莫司及依維莫司可與本發明之化合物組合。其他適合實例包括但不限於維莫非尼及達拉非尼(Raf 抑制劑)以及曲美替尼、司美替尼及 GDC-0973(MEK 抑制劑)。以下各物之抑制劑亦可與本文所描述之化合物組合：一或多種 JAK (例如魯索替尼、巴瑞克替尼、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90 (例如坦螺旋黴素)、週期蛋白依賴性激酶(例如帕博西尼)、HDAC (例如帕比司他)、PARP (例如奧拉帕尼)及蛋白酶體(例如硼替佐米、卡非佐米)。在一些實施例中，相對於 JAK2 及 JAK3，JAK 抑制劑對 JAK1 具有選擇性。

【0351】 與本文所描述之化合物組合使用的其他適合藥劑包括化學療法組合，諸如用於肺癌及其他實體腫瘤之鉑類雙藥(順鉑或卡鉑加吉西他濱；順鉑或卡鉑加多西他賽；順鉑或卡鉑加太平洋紫杉醇；順鉑或卡鉑加培美曲塞)或吉西他濱加太平洋紫杉醇結合之粒子(Abraxane®)。

【0352】 適合化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括但不限於氮

芥、伸乙基亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥、氮芥、環磷醯胺(Cytosan™)、異環磷醯胺、美法蘭、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三伸乙基-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安、卡莫斯汀、洛莫斯汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪及替莫唑胺。

【0353】 與本文所描述之化合物組合使用的其他適合藥劑包括類固醇，包括 17 α -炔雌醇、己烯雌酚、甾酮、潑尼松、氟甲甾酮、甲潑尼龍、甲甾酮、潑尼松龍、曲安西龍、氯烯雌醚、羥孕酮、胺魯米特及乙酸甲羥孕酮。

【0354】 與本文所描述之化合物組合使用的其他適合藥劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況組合其他化學療法藥物，諸如卡莫斯汀(BCNU)及順鉑；「達特茅斯方案(Dartmouth regimen)」，該方案由 DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬組成；順鉑、長春花鹼及 DTIC 之組合；或替莫唑胺。本文所描述之化合物亦可與免疫療法藥物組合，該等藥物包括細胞介素如干擾素 α 、介白素 2 及腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑。

【0355】 適合化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括但不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、噴司他丁及吉西他濱。

【0356】 適合化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素)，諸如長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊黴素、放線菌素 D、道諾黴素、小紅莓、表柔比星、伊達比星、ara-C、太平洋紫杉醇(TAXOL™)、米拉黴素、脫氧柯福黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其 IFN- α)、依託泊苷及替尼泊苷。

【0357】 其他細胞毒性劑包括諾維本、CPT-11、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、雷洛昔芬、環磷醯胺、異環磷醯胺及屈洛昔芬。

【0358】 細胞毒性劑亦係適合的，諸如表鬼臼毒素；抗腫瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼；米托蒽醌；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；亞葉酸；替加氟；及造血生長因子。

【0359】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(Herceptin)；針對共刺激分子諸如 CTLA-4、4-1BB、PD-1 及 PD-L1 之抗體；或針對細胞介素(IL-10、TGF- β 等)之抗體。

【0360】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移者，諸如針對包括 CCR2 及 CCR4 在內之趨化因子受體的拮抗劑。

【0361】 其他抗癌劑亦包括增強免疫系統者，諸如佐劑或過繼 T 細胞轉移。

【0362】 抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自人類癌症中所涉及之病毒的蛋白質，該等病毒諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)。可用腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑素瘤抗原肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0363】 本揭示案之化合物可與骨髓移植組合物組合使用以治療多種造血系統起源之腫瘤。

【0364】 用於安全且有效地投與該等化學治療劑之大部分的方法係熟習此項技術者已知的。此外，其投與描述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR, 例如 1996 版, Medical Economics Company, Montvale, N.J.)中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0365】 當向患者投與多種醫藥劑時，其可同時、分開、依序或組合(例如對於超過兩種藥劑)投與。

【0366】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與 INCB086550 組合使用。

配製物、劑型及投與

【0367】 當用作醫藥時，本揭示案之化合物可以醫藥組成物形式投與。因此，本揭示案提供一種組成物，其包含式(I)或如本文所述之任何式的化合物、如申請專利範圍中任一項所述及本文所描述的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，或其實施例中之任一個，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。該等醫藥組成物可包含本文所描述之化合物及一或多種如本文所描述之第二治療劑。舉例而言，該第二治療劑係 JAK 抑制劑，諸如魯索替尼。該等組成物可以醫藥領域熟知之方式製備，且取決於需要局部抑或全身治療及有待治療之區域，可藉由多種途徑投與。投與可為表面(包括經皮、表皮、眼部及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括利用噴霧器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸投與。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投與。非經腸投與可為單次推注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於表面投與之醫藥組成物及配製物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴液、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末狀或油性基劑、增稠劑及類似物可為必要或所希望的。

【0368】 本發明亦包括醫藥組成物，其含有作為活性成分的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，該組成物適於表面投與。在製備本揭示案之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，用賦形劑稀釋或封閉在諸如呈膠囊、小藥囊、紙

或其他容器形式的載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組成物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或在液體介質中)、含有例如以重量計至多 10% 活性化合物之軟膏、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝之散劑。

【0369】 在製備配製物時，活性化合物可在與其他成分組合之前經研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨成小於 200 目之粒度。若活性化合物為實質上可溶於水的，則粒度可藉由研磨進行調整以提供在配製物中實質上均一地分佈，例如約 40 目。

【0370】 本揭示案之化合物可使用已知研磨程序，諸如濕法研磨進行研磨，以獲得適於形成錠劑及適於其他配製物類型之粒度。本揭示案之化合物的精細分離之(奈米粒子)製劑可藉由此項技術中已知之方法製備，參見例如 WO 2002/000196。

【0371】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。該等配製物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本揭示案之組成物可經配製以在藉由採用此項技術中已知之程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲地釋放。

【0372】 在一些實施例中，該醫藥組成物包含矽酸化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所描述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽酸化微晶纖維素包含約 98% 微晶纖維素及約 2% 二氧化矽(w/w)。

【0373】 在一些實施例中，該組成物係持續釋放組成物，其包含至少一種本文所描述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文所描述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種選自以下之組分：微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文所描述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，以及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文所描述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，以及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚氧化乙烯。在一些實施例中，該組成物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，該微晶纖維素係 Avicel PH102™。在一些實施例中，該乳糖單水合物係 Fast-flo 316™。在一些實施例中，該羥丙基甲基纖維素係羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如 Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如 Methocel K00LV™)。在一些實施例中，該聚氧化乙烯係聚氧化乙烯 WSR 1105 (例如 Polyox WSR 1105™)。

【0374】 在一些實施例中，使用濕式製粒方法製造該組成物。在一些實施例中，使用乾式製粒方法製造該組成物。

【0375】 該等組成物可配製成單位劑型，每一劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常約 100 至約 500 mg 活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 10 mg 活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 50 mg 活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 25 mg 活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物的物理離散單元，每一單元含有經計算以產生所需治療作用之預定量的活性材料以及適合醫藥賦形劑。

【0376】 用於配製醫藥組成物之組分具有高純度且實質上不含可能有害的污

染物(例如至少國家食品(NF)級,一般至少為分析級,且更典型地為至少藥品級)。特別是對於人類消費,該組成物較佳依據如美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用規範中所定義之良好製造實踐(Good Manufacturing Practice)標準製造或配製。舉例而言,適合配製物可為無菌及/或實質上等張的,及/或完全符合美國食品及藥物管理局之所有良好製造實踐規範。

【0377】 活性化合物可在較寬劑量範圍內有效且一般以治療有效量投與。然而,應瞭解,實際投與之化合物的量通常將由醫師根據相關情況決定,包括待治療之病況、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及類似情況。

【0378】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及病況以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組成物中本揭示案之化合物的比例或濃度可取決於包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑在內的多種因素而變化。舉例而言,本揭示案之化合物可以含有約 0.1 至約 10% w/v 化合物之水性生理緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係自每天每公斤體重約 1 μ g 至約 1 g。在一些實施例中,劑量範圍係自每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。該劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相關生物功效、賦形劑之配製物及其投與途徑之類變數。有效劑量可由自活體外或動物模型測試系統得到之劑量-反應曲線外推。

【0379】 對於製備固體組成物,諸如錠劑,將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預配製物組成物。當提及此等預配製物組成物為均質時,活性成分典型地均勻分散於整個組成物中,由此使

該組成物能容易地再分成相等的有效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預配製物接著再分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明之活性成分的上述類型之單位劑型。

【0380】 錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式混配以提供一種劑型，該劑型提供較長作用之益處。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者係在前者之上之包覆層形式。該兩種組分可藉由腸衣層隔開，該腸衣層用於阻止在胃中崩解且允許內部組分完整通過十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於此類腸衣層或包衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之類材料的混合物。

【0381】 可併入化合物及組成物以經口或經注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及用食用油，諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0382】 供吸入或吹入之組成物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及散劑。液體或固體組成物可含有如上文所述的適合醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組成物係經口或鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身作用。組成物可使用惰性氣體霧化。霧化溶液可自噴霧裝置直接吸入或可將噴霧裝置附接至面罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組成物可自以適當方式遞送配製物之裝置經口或經鼻投與。

【0383】 表面配製物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自以下之疏水性載劑：例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白礦脂及類似物。乳膏之載劑組成可基於水與甘油及一或多種其他組分的組合，該一或多種其他組分例如甘油單硬脂酸酯、PEG-甘油單硬脂酸酯及鯨蠟硬脂醇。凝膠可使用異丙醇及水，適宜地組合諸如甘油、羥乙基纖維素及類

似物之類其他組分配製。在一些實施例中，表面配製物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt% 本揭示案之化合物。表面配製物宜包裝於例如 100 g 管中，該等管視情況附有有關治療所選適應症，例如牛皮癬或其他皮膚病況之說明書。

【0384】 投與患者之化合物或組成物的量將取決於投與之物質、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及類似因素而變化。就治療應用而言，可將組成物以足以治癒或至少部分地停滯疾病症狀及其併發症之量投與已患上疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之病況以及主治醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及類似因素之判斷

【0385】 投與患者之組成物可為上述醫藥組成物之形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術滅菌或可經無菌過濾。水溶液可經包裝而以原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解，前述某些賦形劑、載劑或穩定劑之使用將使得形成醫藥鹽。

【0386】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及病況以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組成物中本揭示案之化合物的比例或濃度可取決於包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑在內的多種因素而變化。舉例而言，本揭示案之化合物可以含有約 0.1 至約 10% w/v 化合物之水性生理緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係自每天每公斤體重約 1 µg 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍係自每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。該劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相關生物功效、賦形劑之配製物及其投與途徑之類變數。有效劑量可由自活體外或動物模型測

試系統得到之劑量-反應曲線外推。

經標記化合物及檢定方法

【0387】 本揭示案之化合物又可用於研究正常及異常組織中之生物過程。因此，本揭示案之另一態樣係關於螢光染料、自旋標記、重金屬或放射性標記的本文所提供之化合物，其不僅可用於成像技術中，而且亦可用於活體外及活體內檢定中，用於定位及定量包括人類在內之組織樣品中的 ALK2 蛋白質，以及藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 ALK2 配體。因此，本發明包括含有此類經標記化合物之 ALK2 結合檢定。

【0388】 本發明進一步包括經同位素取代的本揭示案之化合物。「經同位素取代」之化合物係一或多個原子經具有相同原子數但原子質量或質量數不同之原子置換或取代的本揭示案之化合物。本揭示案之化合物可含有呈自然界中所發現之天然豐度的同位素。本揭示案之化合物亦可具有大於自然界中所見之量的量的同位素，例如將低天然豐度同位素以合成方式併入本揭示案之化合物中，由此使其富集特別有用的同位素(例如 ^2H 及 ^{13}C)。應瞭解，「放射性標記」之化合物係併入至少一種放射性同位素(例如放射性核種)，例如 ^3H 及 ^{14}C 之化合物。可併入本發明化合物中的適合放射性核種包括但不限於 ^3H (又寫為 T，表示氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明之放射性標記之化合物中的放射性核種將取決於該放射性標記之化合物的具體應用。在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。對於活體外 ALK2 標記及競爭檢定，併入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物一般係最用的。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般係最用的。本揭示案可進一步包括用於將放射性同位素併入本揭示案之化合物中的合成方法。用於將放射性

同位素放入有機化合物中的合成方法係此項技術中熟知的且普通熟習此項技術者將容易地認識到適用於本揭示案之化合物的方法。

【0389】 本文所提供之化合物的一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子之同位素置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括至少一個氕原子。在一些實施例中，該化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，該化合物包括 1-2 個、1-3 個、1-4 個、1-5 個或 1-6 個氕原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子均可經氕原子置換或取代。

【0390】 將同位素納入有機化合物中之合成方法係此項技術中已知的 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971 ; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765 ; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如 NMR 波譜法、代謝實驗及/或檢定。

【0391】 經較重同位素(諸如氕)取代可由於較大代謝穩定性，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量要求而提供某些治療優勢，且因此在一些情況下可為較佳的。(參見例如 A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210 ; R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。特定言之，在一或多個代謝位點取代可提供一或多種治療優勢。確切地說，本揭示案之經標記化合物可用於篩選檢定中以鑑別及/或評價化合物。舉例而言，可藉由跟蹤標記監測新合成或鑑別之經標記化合物(亦即，測試化合物)當與 ALK2 接觸時之濃度變化來評價其結合 ALK2 蛋白質之能力。舉例而言，可評價測試化合物(經標記)減少已知結合至 ALK2 蛋白質(亦即，標準化合物)之另一化合物之結合的能力。因此，測試化合

物與標準化合物競爭結合至 ALK2 蛋白質之能力與其結合親和力直接相關。相反地，在一些其他篩選檢定中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記標準化合物之濃度以便評價標準化合物與測試化合物之間的競爭，並由此確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0392】 本揭示案亦包括可用於例如治療或預防與 ALK2 活性相關之疾病或病症，諸如癌症或感染之醫藥套組，其包括一或多個容器，該一或多個容器包括含治療有效量的式 I 化合物或其任何實施例的醫藥組成物。熟習此項技術者將易於瞭解，此類套組可進一步包括一或多種不同的習知醫藥套組組分，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等。該套組中亦可包括指示待投與之組分之量、有關投藥之指南及/或有關混合該等組分之指南的呈插頁或標籤形式之說明書。

【0393】 本發明將藉助於具體實例更詳細地描述。提供以下實例用於說明目的，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到，可以改變或修改多種非關鍵參數以得到基本上相同之結果。根據本文所描述之至少一種檢定已發現，**實例**之化合物可抑制 ALK2 之活性。

實例

【0394】 針對本揭示案之化合物的實驗程序提供於下。所製備之一些化合物的製備型 LC-MS 純化係在 Waters 質量引導之分餾系統上執行。用於操作該等系統之基本設備設置、方案及控制軟體於文獻中詳細地描述。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T.

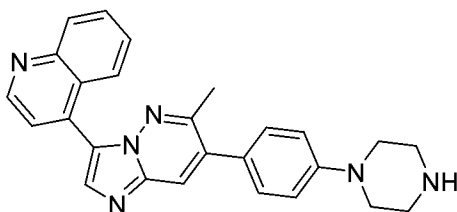
Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。分離之化合物典型地在以下條件下經歷分析型液相層析質譜(LCMS)進行純度檢查：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒度，2.1 × 5.0 mm；緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水及移動相 B：乙腈；在 3 分鐘內梯度 2% 至 80% B，且流動速率：2.0 mL/min。

【0395】 製備的一些化合物亦藉由如實例中所指示的利用 MS 偵測器之反相高效液相層析法(RP-HPLC)，或急驟層析法(矽膠)以製備規模分離。典型的製備型反相高效液相層析法(RP-HPLC)管柱條件如下：

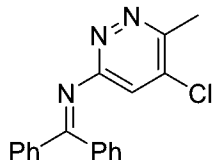
【0396】 pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒度，30 × 100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相 B：乙腈；流動速率係 60 mL/min，分離梯度係針對各化合物，使用如文獻中所描述之化合物特異性方法優化方案優化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]。

【0397】 pH = 10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μm 粒度，30 × 100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 0.15% NH₄OH 之水及移動相 B：乙腈；流動速率係 60 mL/min，分離梯度係針對各化合物，使用如文獻中所描述之化合物特異性方法優化方案優化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]。

實例 1. 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉

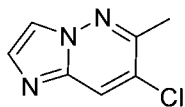


步驟 1：N-(5-氯-6-甲基嗒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亞胺



【0398】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 4,6-二氯-3-甲基嗒嗪 (AURUM Pharmatech, 1.121 g, 6.88 mmol)、Cs₂CO₃ (4.34 g, 13.32 mmol)、Xantphos (454.8 mg, 0.786 mmol) 及 Pd₂(dba)₃ (318.7 mg, 0.348 mmol)。用內襯鐵氟龍(Teflon)之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加二苯基甲亞胺(1.290 g, 7.12 mmol)於 1,4-二噁烷(20.0 mL)中之溶液。在 90°C 下將混合物攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，用 CH₂Cl₂ (100 mL) 稀釋反應混合物，過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈橙色泡沫狀固體狀的所需產物(1.263 g, 60%)。C₁₈H₁₅ClN₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 308.1；實驗值 308.1。

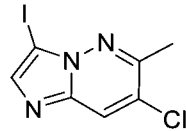
步驟 2：7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪



【0399】 用 HCl (4.0 N 水溶液) (10.0 mL, 40.0 mmol) 處理 N-(5-氯-6-甲基嗒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亞胺(1.263 g, 4.10 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 90 分鐘。接著，用 NaOH (4 N 水溶液)將混合物調至 pH = 7。將所得混合物減壓濃縮至約 20 mL 體積。添加異丙醇(24 mL)，隨後添加氯乙醛 (50 wt%於水中) (7.694 g, 49.0 mmol)。在 85°C 下將混合物攪拌 24 小時。冷卻至室溫後，用 CH₂Cl₂ 稀釋混合物，並用 K₂CO₃ 水溶液(2 M)洗滌。分離之有機相經

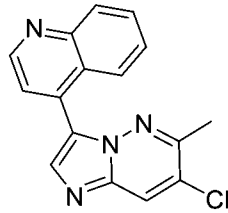
無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(40 g，0-100% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到呈米白色固體狀的所需產物(536.8 mg，78%)。 $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClIN}_3$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值 $m/z = 168.0$ ；實驗值 168.0。

步驟 3：7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪



【0400】 用 NIS (208.3 mg，0.926 mmol)處理 7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪 (102.2 mg，0.610 mmol)於 DMF (3.0 mL)中之溶液。在 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，真空濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(20 g，0-100% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到呈白色固體狀的所需產物(156.6 mg，87%)。 $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClIN}_3$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值 $m/z = 293.9$ ；實驗值 293.9。

步驟 4：4-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉

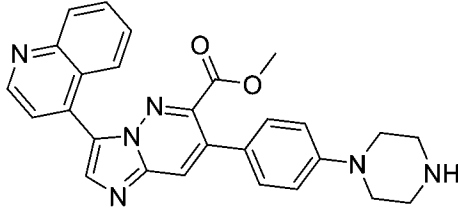


【0401】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(156.6 mg，0.534 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉(138.4 mg，0.542 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(43.6 mg，0.053 mmol)及碳酸銨(522 mg，1.601 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(6.0 ml)，隨後添加水(600.0 μl ，33.3 mmol)。在 90°C 下將混合物攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(20 g，0-100% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到呈黃色固體狀的所需產物(108.8 mg，69%)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClIN}_4$ 之 LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值 $m/z = 295.1$ ；實驗值 295.0。

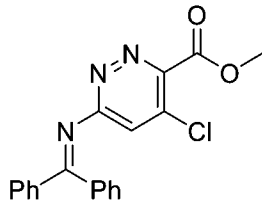
步驟 5 : 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉

【0402】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 4-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉(17.9 mg, 0.061 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(35.4 mg, 0.091 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 5.0 mg, 6.35 μ mol)及碳酸銨(60.2 mg, 0.185 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.0 ml)，隨後添加水(200.0 μ l, 11.10 mmol)。在 80°C下將混合物加熱 6 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應物。用 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min) 純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₆H₂₅N₆之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 421.2；實驗值：421.2。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, DMSO) δ 9.12 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.80 (br, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 2.43 (s, 3H)。

實例 2. 7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酸甲酯

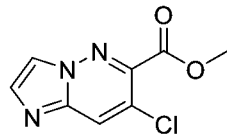


步驟 1 : 4-氯-6-((二苯基亞甲基)胺基)嗒嗒-3-甲酸甲酯



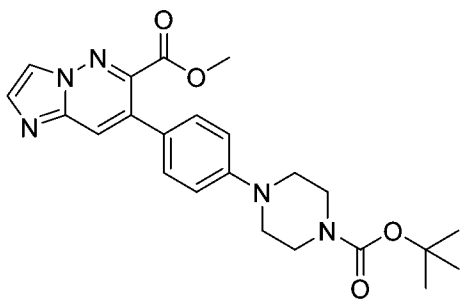
【0403】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 4,6-二氯嗒嗪-3-甲酸甲酯(Combi-Blocks, 1.204 g, 5.82 mmol)、碳酸鉀(3.835 g, 11.77 mmol)、Xantphos (380.6 mg, 0.658 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (268.9 mg, 0.294 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加二苯基甲亞胺(1.089 g, 6.01 mmol)於 1,4-二噁烷(20.0 mL)中之溶液。在 90°C 下將混合物攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，用 CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋反應混合物，過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/ CH_2Cl_2)，得到呈黃色泡沫狀固體狀的所需產物(631.3 mg, 31%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值 $m/z = 352.1$ ；實驗值 352.1。

步驟 2：7-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯



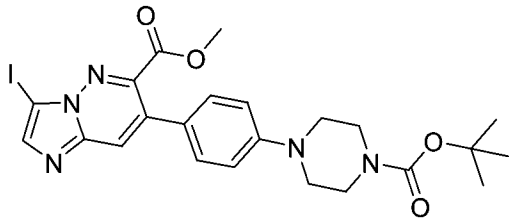
【0404】 用 HCl (4.0 N 水溶液) (5.0 mL, 20.00 mmol)處理 4-氯-6-((二苯基亞甲基)胺基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(631.3 mg, 1.795 mmol)於 THF (15.0 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 90 分鐘。接著，用 NaOH (4 N 水溶液)將混合物調至 pH = 7。將所得混合物減壓濃縮至約 10 mL 體積。添加異丙醇(15 mL)，隨後添加氯乙醛(50 wt%於水中) (3.473 g, 22.12 mmol)。在 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，並用 K_2CO_3 水溶液(2 M)洗滌。分離之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/ CH_2Cl_2)，得到呈黃色固體狀的所需產物(178.7 mg, 47%)。 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值 $m/z = 212.0$ ；實驗值 212.0。

步驟 3：7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯



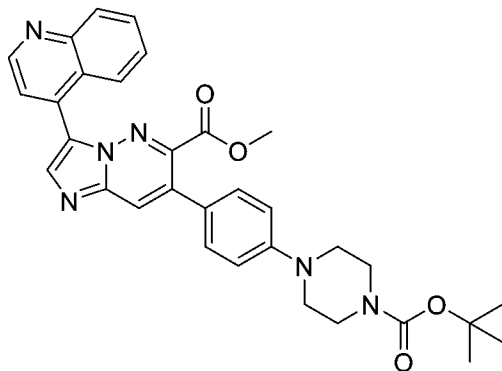
【0405】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 7-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯(178.7 mg, 0.844 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(492 mg, 1.267 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (90.9 mg, 0.128 mmol)及 CsF (513.0 mg, 3.38 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加丁-1-醇(6.0 ml)，隨後添加水(2.0 ml)。在 60°C下攪拌反應 5 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色半固體狀的所需產物(341.0 mg, 92%)。C₂₃H₂₈N₅O₄之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 438.2；實驗值 438.2。

步驟 4 : 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯



【0406】 用 NIS (267.6 mg, 1.189 mmol)處理 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯(341.0 mg, 0.779 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之溶液。在 50°C下將混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，真空濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(20 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色泡沫狀固體狀的所需產物(186.1 mg, 42%)。C₂₃H₂₇IN₅O₄之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 564.1；實驗值 564.1。

步驟 5 : 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯



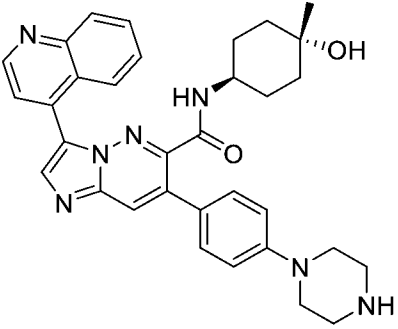
【0407】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯(186.1 mg, 0.330 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉(126 mg, 0.495 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (35.1 mg, 0.050 mmol)及 CsF (201 mg, 1.321 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加丁-1-醇(6.0 ml)，隨後添加水(2.0 ml)。在 60°C下攪拌反應 5 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色泡沫狀固體狀的所需產物(165.5 mg, 89%)。C₃₂H₃₃N₆O₄之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 565.3；實驗值 565.2。

步驟 6 : 7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯

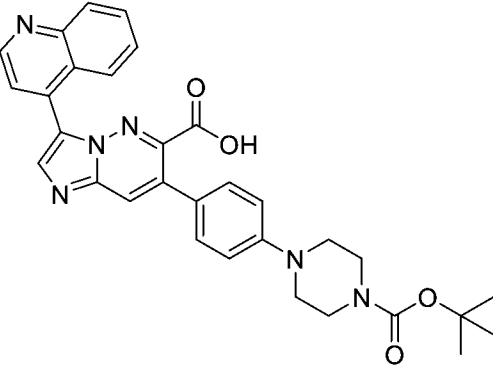
【0408】 用 TFA (2.0 mL)處理 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯(15.0 mg, 0.027 mmol)於 CH₂Cl₂ (2.0 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₇H₂₅N₆O₂之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 465.2；實驗值：465.2。¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.77 (br, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.5, 1H), 7.97

(d, $J = 8.4$, 1H), 7.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.27 (m, 4H)。

實例 3. N-((1R,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲醯胺



步驟 1 : 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸



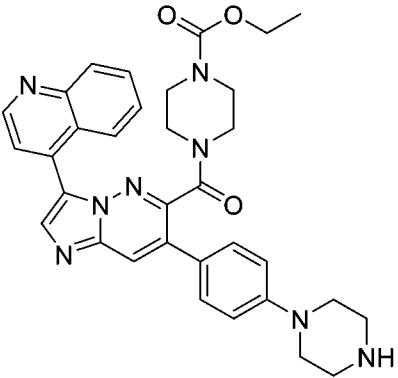
【0409】 用單水合氫氧化鋰(44.7 mg, 1.065 mmol), 隨後 MeOH (3.0 mL)、THF (2.0 mL)及水(3.00 mL)處理含有 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯(122.3 mg, 0.217 mmol, 參見實例 2 中之步驟 5)之小瓶。在 60°C下將溶液攪拌 3 小時, 且接著使其冷卻至室溫。添加 CH₂Cl₂ (10 mL), 隨後添加水(10 mL)。用 1 N HCl (水溶液)將混合物調至 pH=5。用 CH₂Cl₂ (3 ×)萃取分離之水相。合併之有機相經無水 Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮, 得到呈紅色半油狀之粗產物(123.1 mg), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₃₁H₃₁N₆O₄之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 551.2; 實驗值: 551.2。

步驟 2 : N-((1R,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪
第 144 頁(發明說明書)

唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酰胺

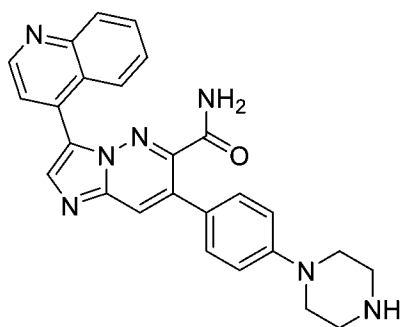
【0410】 用 HATU (55.2 mg, 0.145 mmol)處理 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酸(20.0 mg, 0.036 mmol)於 DMF (1.0 ml)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加順-4-胺基-1-甲基環己醇(48.9 mg, 0.378 mmol)，隨後添加 DIPEA (100.0 μ L, 0.573 mmol)。在 50°C 下將反應混合物攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應物。用 CH_2Cl_2 (2.0 mL)，隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 562.3；實驗值：562.3。

實例 4. 4-(7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-羰基)哌嗪-1-甲酸乙酯

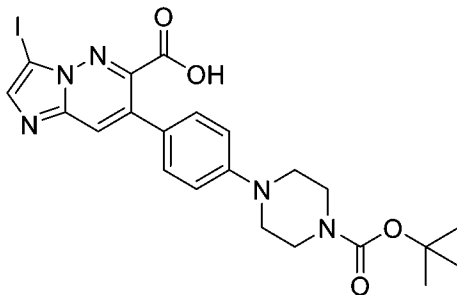


【0411】 該化合物係根據實例 3 (步驟 2)中所描述之程序，使用 1-哌嗪甲酸乙酯代替順-4-胺基-1-甲基環己醇作為起始物質製備。 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_3$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 591.3；實驗值：591.3。

實例 5. 7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酰胺

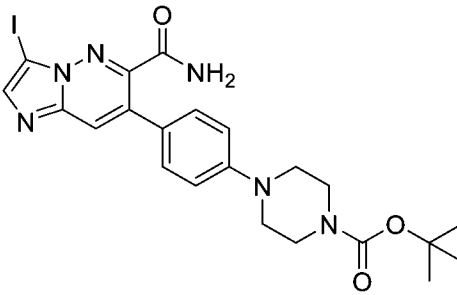


步驟 1 : 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]嗪-6-甲酸



【0412】 用單水合氫氧化鋰(44.7 mg, 1.065 mmol), 隨後 MeOH (3.0 mL)、THF (2.0 mL) 及水(3.00 mL)處理含有 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]嗪-6-甲酸甲酯(147.2 mg, 0.261 mmol, 參見實例 2 中之步驟 4) 之小瓶。在 60°C 下將溶液攪拌 3 小時, 且接著使其冷卻至室溫。添加 CH₂Cl₂ (10 mL), 隨後添加水(10 mL)。用 1 N HCl (水溶液)將混合物調至 pH=5。用 CH₂Cl₂ (3 x)萃取分離之水相。合併之有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮, 得到呈黃色半固體狀的粗產物(127.7 mg), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₂₂H₂₅IN₅O₄ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 550.1; 實驗值: 550.1。

步驟 2 : 4-(4-(6-胺甲醯基-3-碘咪唑并[1,2-b]嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



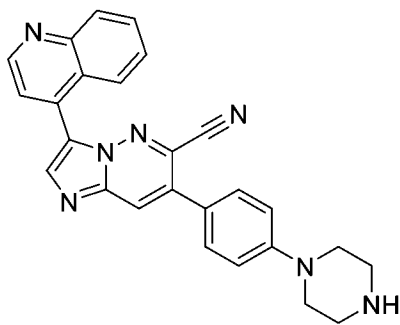
【0413】 用 HATU (178.0 mg, 0.468 mmol)處理 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪

-1-基)苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酸(127.7 mg, 0.232 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。添加氯化銨(67.2 mg, 1.256 mmol)，隨後添加 DIPEA (387.9 mg, 3.00 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(20 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色固體狀的所需產物(113.5 mg, 89%)。C₂₂H₂₆IN₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 549.1；實驗值：549.1。

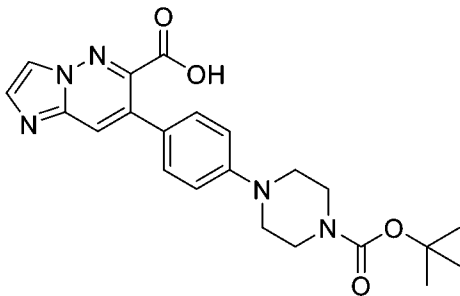
步驟 3：7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲醯胺

【0414】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 4-(4-(6-胺甲醯基-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(14.7 mg, 0.027 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉(10.3 mg, 0.040 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2, 5.00 mg, 6.35 μmol)及碳酸銨(34.9 mg, 0.107 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.0 ml)，隨後添加水(200.0 μl, 11.10 mmol)。在 80°C 下將混合物加熱 2 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應物。用 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₆H₂₄N₇O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 450.2；實驗值：450.2。

實例 6. 7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲腈

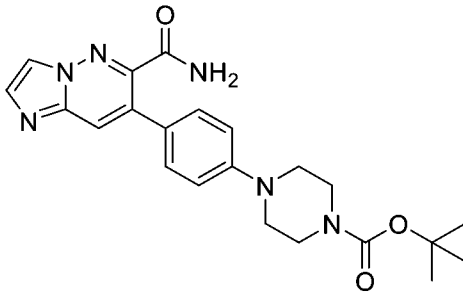


步驟 1 : 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-3-咪唑并[1,2-b]嗪-6-甲酸



【0415】 用單水合氫氧化鋰(269.1 mg, 6.41 mmol), 隨後 MeOH (5.0 mL)、THF (5.0 mL) 及水(5.0 mL)處理含有 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗪-6-甲酸甲酯(555.3 mg, 1.269 mmol, 參見實例 2 中之步驟 3)之小瓶。在 60°C 下將溶液攪拌 3 小時, 且接著使其冷卻至室溫。添加 CH₂Cl₂ (20 mL), 隨後添加水(20 mL)。用 1 N HCl (水溶液)將混合物調至 pH=5。用 CH₂Cl₂ (3 ×) 萃取分離之水相。合併之有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮, 得到呈黃色固體狀的粗產物(312.5 mg), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₂₂H₂₆N₅O₄ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 424.2; 實驗值: 424.2。

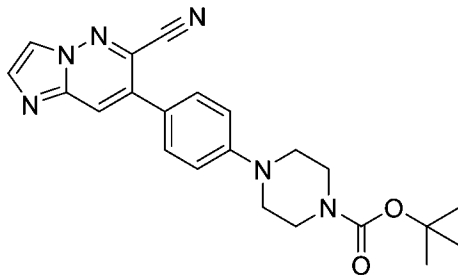
步驟 2 : 4-(4-(6-胺甲醯基咪唑并[1,2-b]嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0416】 用 HATU (424.9 mg, 1.117 mmol)處理 7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗪-6-甲酸(312.5 mg, 0.738 mmol)於 DMF (5.0 mL)中

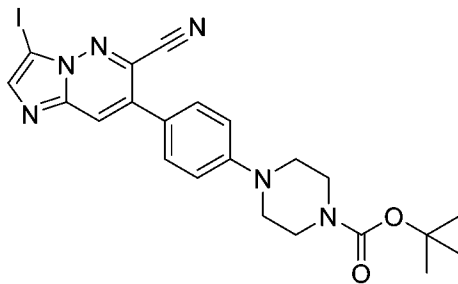
之溶液。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。添加氯化銨(208.9 mg, 3.91 mmol), 隨後添加 DIPEA (1104 mg, 8.54 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後, 用 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物並用水洗滌。分離之有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(20 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂), 得到呈黃色固體狀的所需產物(274.3 mg, 88%)。C₂₂H₂₇N₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 423.2; 實驗值: 423.2。

步驟 3 : 4-(4-(6-氰基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0417】 用三乙胺(316.6 mg, 3.13 mmol)及三苯基磷氧化物(18.6 mg, 0.067 mmol)處理 4-(4-(6-胺甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(274.3 mg, 0.649 mmol)於乙腈(8.0 mL)中之溶液。接著逐滴添加草醯氯(168.0 mg, 1.324 mmol)於乙腈(2.0 mL)中之溶液。在室溫下攪拌 1 小時後, 用 Et₂O 稀釋反應混合物並用水洗滌。分離之有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(20 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂), 得到呈黃色固體狀的所需產物(124.2 mg, 47%)。C₂₂H₂₅N₆O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 405.2; 實驗值: 405.2。

步驟 4 : 4-(4-(6-氰基-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

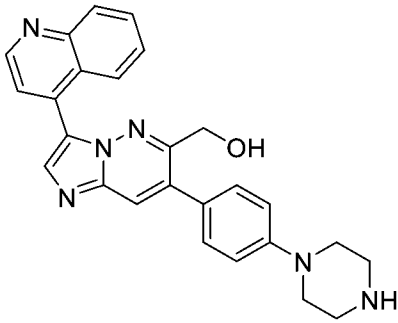


【0418】 用 NIS (22.3 mg, 0.099 mmol)處理 4-(4-(6-氰基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(24.6 mg, 0.061 mmol)於 DMF (1.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌 16 小時後，濃縮反應物。將殘餘物在矽膠上純化(10 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈白色固體狀的所需產物(6.5 mg, 20%)。C₂₂H₂₄N₆O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 531.1；實驗值：531.1。

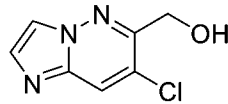
步驟 5：7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲腈

【0419】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 4-(4-(6-氰基-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6.5 mg, 0.012 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉 (4.8 mg, 0.019 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2, 3.1 mg, 3.94 μmol)及碳酸銨(15.5 mg, 0.048 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(1.0 ml)，隨後添加水(100.0 μl, 5.55 mmol)。在 80°C下將混合物加熱 2 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應物。用 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.15% NH₄OH 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₆H₂₂N₇ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 432.2；實驗值：432.2。

實例 7. (7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-基)甲醇

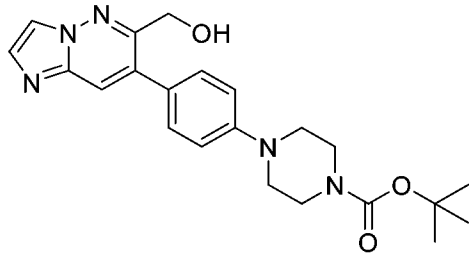


步驟 1 : (7-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-基)甲醇



【0420】 用 MeOH (10.00 mL)處理 7-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-甲酸甲酯(900.0 mg, 4.25 mmol, 參見實例 2 中之步驟 2)於 THF (20.0 mL)中之溶液。添加 LiBH₄ (93.5 mg, 4.29 mmol)。在室溫下攪拌反應 30 分鐘, 且接著再添加 LiBH₄ (94.6 mg, 4.34 mmol)。再在室溫下攪拌反應 30 分鐘後, 添加丙酮(60.0 ml, 817 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時, 且接著濃縮。用 Et₂O 稀釋殘餘物並用水洗滌。分離之有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂), 得到呈白色固體狀的所需產物(179.2 mg, 23%)。C₇H₇ClN₃O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 184.0; 實驗值: 184.0。

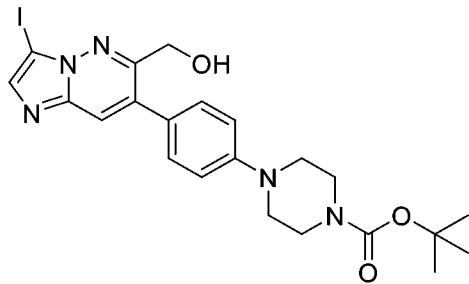
步驟 2 : 4-(4-(6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0421】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒嗒-6-基)甲醇(179.0 mg, 0.975 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(568 mg, 1.462 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2, 84.0 mg, 0.107 mmol) 及碳酸銨(1088 mg, 3.34 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶, 抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(10.0 mL), 隨後添加水(1.0 mL, 55.5 mmol)。在 80°C 下將混合物加熱 2 小時。冷卻至室溫後, 濃縮反應物。用 CH₂Cl₂ (2.0 mL), 隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘, 且接著濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著

10% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈黃色固體狀的所需產物(348.0 mg，87%)。C₂₂H₂₈N₅O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 410.2；實驗值：410.2。

步驟 3：4-(4-(6-(*羟基甲基*)-3-碘咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



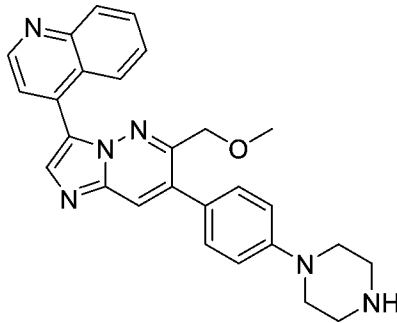
【0422】 用 NIS (233.6 mg，1.038 mmol)處理 4-(4-(6-(*羟基甲基*)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(348.0 mg，0.850 mmol)於 DMF (7.0 mL)中之溶液。在 50°C下攪拌 1 小時後，濃縮反應物。將殘餘物在矽膠上純化(40 g，0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色泡沫狀固體狀的所需產物(222.3 mg，49%)。C₂₂H₂₇IN₅O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 536.1；實驗值：536.1。

步驟 4：(7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)甲醇

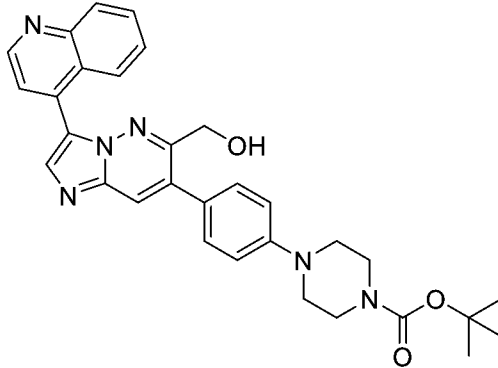
【0423】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入 4-(4-(6-(*羟基甲基*)-3-碘咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(74.4 mg，0.139 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉(42.6 mg，0.167 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 - (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)-鈀(1:1) (XPhos Pd G2，16.4 mg，0.021 mmol)及碳酸銨(152.9 mg，0.469 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(3.0 ml)，隨後添加水(300.0 μl，16.65 mmol)。在 80°C下將混合物加熱 2 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應物。用 CH₂Cl₂ (2.0 mL)，隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.15% NH₄OH 之水梯度溶離，流動速率為

60 mL/min)純化，得到所需產物(9.3 mg，15%)。C₂₆H₂₅N₆O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 437.2；實驗值：437.1。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.88 (m, 4H)。

實例 8. 4-(6-(甲氧基甲基)-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗹嗹-3-基)喹啉



步驟 1：4-(4-(6-(羥基甲基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗹嗹-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

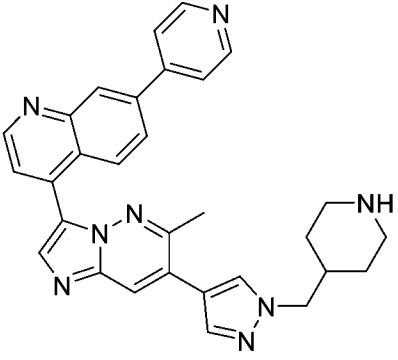


【0424】 在室溫下，用 Boc-酸酐(5.0 mg，0.023 mmol)於 THF (0.5 mL)中之溶液，隨後 DMAP (2.60 mg，0.021 mmol)處理(7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗹嗹-6-基)甲醇(9.3 mg，0.021 mmol，參見實例 7 中之步驟 4)於 CH₂Cl₂ (2.0 mL)中之溶液。在室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.15% NH₄OH 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到所需產物(5.0 mg，44%)。C₃₁H₃₃N₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 537.3；實驗值：537.3。

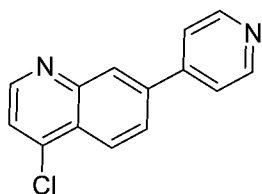
步驟 2 : 4-(6-(甲氧基甲基)-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉

【0425】 在N₂氣氛下,在-78°C下用 KHMDS 之溶液 (1.0 M 之 THF 溶液) (100.0 μL, 0.100 mmol)處理 4-(4-(6-(羥基甲基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.0 mg, 9.32 μmol)於 THF (3.0 mL)中之溶液。接著,使混合物升溫至室溫並攪拌 20 分鐘。將混合物再冷卻至-78°C,接著添加 MeI 之溶液 (1.0 M 之 MTBE 溶液) (50.0 μL, 0.050 mmol)。使混合物升溫至室溫。在室溫下攪拌反應 30 分鐘後,添加 MeOH (2.0 mL)。濃縮反應物。用 CH₂Cl₂ (2.0 mL), 隨後 TFA (2.0 mL)處理殘餘物。在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘,且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱,用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離,流動速率為 60 mL/min)純化,得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₇H₂₇N₆O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 451.2; 實驗值: 451.2。 ¹H NMR (TFA 鹽, 400 MHz, DMSO) δ 9.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.77 (br, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.22 – 8.15 (重疊, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.19 (s, 3H)。

實例 9. 4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉酮

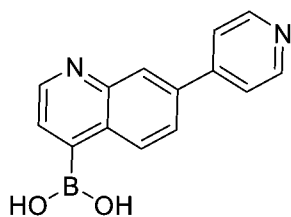


步驟 1. 4-氯-7-(吡啶-4-基)喹啉



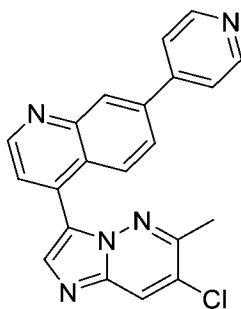
【0426】 向小瓶中裝入 4-氯-7-碘喹啉(0.579 g，2.0 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.410 g，2.000 mmol)、磷酸鉀(0.849 g，4.00 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.117 g，0.160 mmol)及 1,4-二噁烷(8.0 ml)/水(1.50 ml)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。在 100°C 下攪拌反應 3 小時。用乙酸乙酯萃取混合物且接著產物在矽膠(24 g)上，用 CH₂Cl₂/MeOH (max MeOH 10%)溶離來純化。分離出呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₁₄H₁₀ClN₂之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 241.1；實驗值 241.1。

步驟 2. (7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)硼酸



【0427】 向小瓶中裝入 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷] (0.380 g，1.496 mmol)、乙酸鉀(0.196 g，1.994 mmol)、4-氯-7-(吡啶-4-基)喹啉(0.240 g，0.997 mmol)及 PdCl₂(dppf) (0.073 g，0.100 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。在 105°C下將混合物攪拌 6 小時。混合物不濃縮溶劑即用於下一步驟。C₁₄H₁₂BN₂O₂之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 251.1；實驗值 251.1。

步驟 3. 4-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉



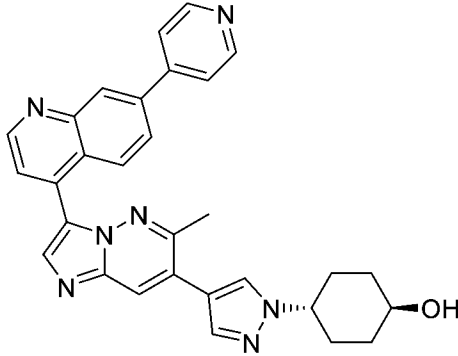
【0428】 向小瓶中裝入(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)硼酸(0.128 g, 0.511 mmol)、7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(0.15 g, 0.511 mmol, 參見實例 1 中之步驟 3)、磷酸鉀(0.217 g, 1.022 mmol)及 PdCl₂(dppf) (0.037 g, 0.051 mmol)於 1,4-二噁烷(4.0 ml)/水(0.6 ml)中之混合物。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。在 100°C下攪拌反應 3 小時。用乙酸乙酯萃取混合物且接著產物在矽膠(12 g)上，用 CH₂Cl₂/MeOH (最大 MeOH 10%)溶離來純化。C₂₁H₁₅ClN₅之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 372.1；實驗值 372.1。

步驟 4. 4-(6-甲基-7-(1-(吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉

【0429】 向小瓶中裝入 4-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉(12.0 mg, 0.032 mmol)、4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(18.94 mg, 0.048 mmol)、磷酸鉀(13.70 mg, 0.065 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (XPhos Pd G2, 1.5 mg, 3.23 μmol)於二噁烷(0.8 ml)/水(0.20 ml)中之混合物。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。在 70°C下將反應混合物攪拌 1 小時。移除溶劑並用 CH₂Cl₂/TFA (0.5/0.5 mL)處理殘餘物 30 分鐘。濃縮溶劑並用乙腈/水稀釋混合物，且使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需化合物。C₃₀H₂₉N₈之 LC-MS (M+H)⁺

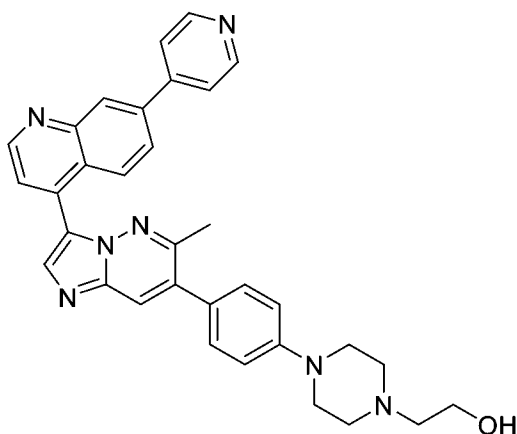
計算值: $m/z = 501.3$; 實驗值 501.4。

實例 10. (反)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡啶-1-基)環己-1-醇



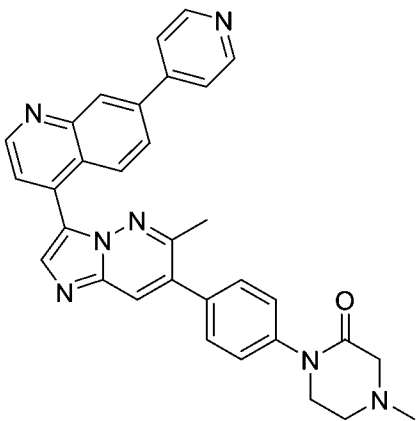
【0430】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入於二噁烷(0.800 ml) /水(0.20 ml)中之 4-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉(12.0 mg, 0.032 mmol, 參見實例 9 中之步驟 3)、1-(反)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(19.68 mg, 0.048 mmol)、磷酸鉀(13.70 mg, 0.065 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (XPhos Pd G2, 1.5 mg, 3.23 μ mol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。在 70°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。接著用濃 HCl (0.4 mL)處理混合物並在室溫下攪拌 2 小時。用乙腈/水稀釋混合物，且使用製備型 LCMS(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。 $C_{30}H_{28}N_7O_3$ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: $m/z = 502.3$;實驗值 502.4。

實例 11. 2-(4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇



【0431】 該化合物係根據實例 10 中所描述之程序，使用 1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪代替 1-(反)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。C₃₃H₃₂N₇O 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 542.3；實驗值 542.5。

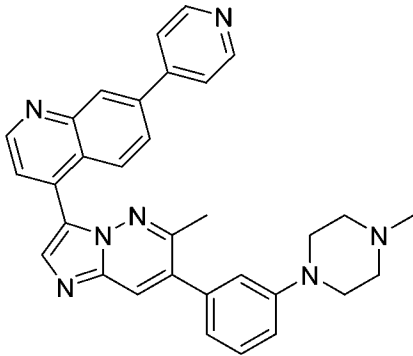
實例 12. 4-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]噻吩-7-基)苯基)哌嗪-2-酮



【0432】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中裝入於二噁烷(0.80 ml)/ 水 (0.20 ml)中之 4-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉(12.0 mg，0.032 mmol)、4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-2-酮(15.31 mg，0.048 mmol)、磷酸鉀(13.70 mg，0.065 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (XPhos Pd G2，1.5 mg，3.23 μmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序

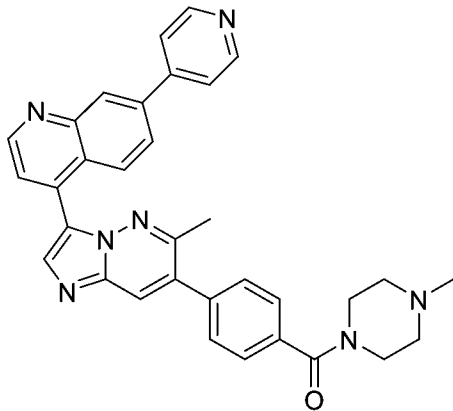
總計三次)。在 70°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。濃縮溶劑並用乙腈/水稀釋混合物，且使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min) 純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。 $C_{32}H_{28}N_7O$ 之 LC-MS (M+H)⁺ 計算值: m/z = 526.3；實驗值 526.5。

實例 13. 4-(6-甲基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉酮



【0433】 該化合物係根據實例 12 中所描述之程序，使用(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硼酸代替 4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-2-酮作為起始物質製備。分離出呈其 TFA 鹽形式的所需產物。 $C_{32}H_{30}N_7$ 之 LC-MS (M+H)⁺ 計算值: m/z = 512.3；實驗值 512.3。

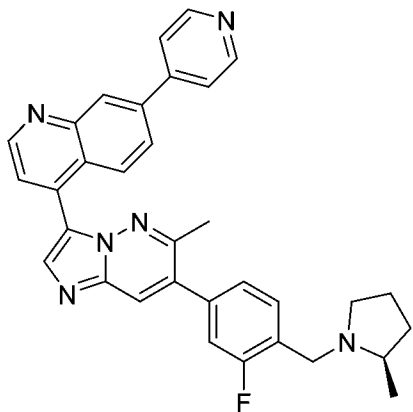
實例 14. (4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



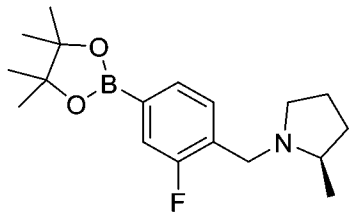
【0434】 該化合物係根據實例 12 中所描述之程序，使用(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲酮代替 4-甲基

-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-2-酮作為起始物質製備。分離出呈其 TFA 鹽形式的所需產物。 $C_{33}H_{30}N_7O$ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 540.2 ; 實驗值 540.3 。

實例 15. (R)-4-(7-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉



步驟 1 (R)-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)-2-甲基吡咯啉



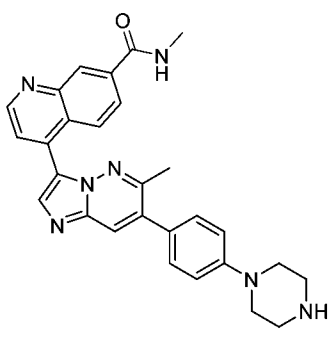
【0435】 在室溫下，將 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醛(0.125 g , 0.500 mmol)及(R)-2-甲基吡咯啉(0.047 g , 0.550 mmol)於 CH_2Cl_2 (3.0 ml)中之混合物攪拌 10 分鐘且接著用三乙醯氧基硼氫化鈉(0.212 g , 1.00 mmol)處理。並在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，並用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌。分離之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，其直接用於下一步驟。 $C_{18}H_{28}BFNO_2$ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 320.2 ; 實驗值 320.3 。

步驟 2 (R)-4-(7-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉

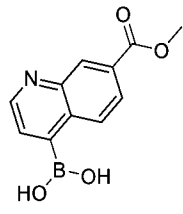
噻-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉

【0436】 該化合物係根據實例 12 中所描述之程序，使用(R)-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)-2-甲基吡咯啶代替 4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-2-酮作為起始物質製備。分離出呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₃₃H₃₀FN₆ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 529.3；實驗值 529.3。

實例 16. N-甲基-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-甲醯胺

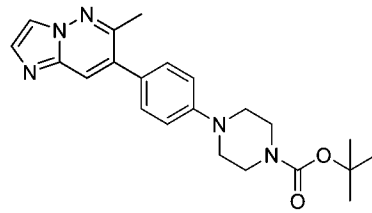


步驟 1. (7-(甲氧基羰基)喹啉-4-基)硼酸



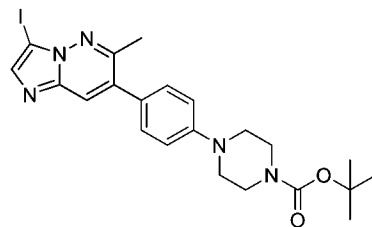
【0437】 向小瓶中裝入 4-氯喹啉-7-甲酸甲酯(0.3 g，1.354 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(0.412 g，1.624 mmol)、乙酸鉀(0.266 g，2.71 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(0.124 g，0.135 mmol)及 2-(二環己基膦基)聯苯(0.095 g，0.271 mmol)。將小瓶密封，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。用 THF (2 ml)處理混合物。在 80°C下將混合物加熱 4 小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷)，得到(7-(甲氧基羰基)喹啉-4-基)硼酸(0.25 g，1.082 mmol，80%產率)。C₁₁H₁₁BNO₄ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 232.2；實驗值 232.2。

步驟 2. 4-(4-(6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0438】 向小瓶中裝入 7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒(252 mg, 1.504 mmol, 參見實例 1 中之步驟 2)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(670.1 mg, 1.726 mmol)、碳酸鉍(980 mg, 3.01 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈹(1:1) (177 mg, 0.226 mmol)。將小瓶密封，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。添加 1,4-二噁烷(10 ml)及水(2 ml)。在 80°C 下加熱反應 1 小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷)，得到 4-(4-(6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(590 mg, 1.499 mmol, 100%產率)。C₂₂H₂₈N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 394.1；實驗值：394.1。

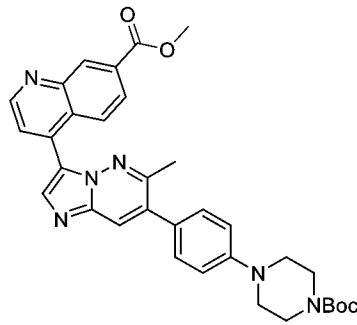
步驟 3. 4-(4-(3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0439】 用 DMF (8.0 ml)處理 4-(4-(6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(590 mg, 1.499 mmol)及 NIS (405 mg, 1.799 mmol)之混合物。在 50°C 下將混合物攪拌 90 分鐘。濃縮混合物並在矽膠管柱上純化(0-75% EtOAc/己烷)，得到 4-(4-(3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 0.866 mmol, 57.8%產率)。C₂₂H₂₇IN₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 520.1；實驗值：520.1。

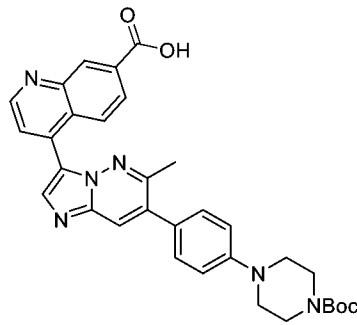
步驟 4. 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-

基)喹啉-7-甲酸甲酯



【0440】 在 90°C 下，將 4-(4-(3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.105 g，0.202 mmol)、(7-(甲氧基羰基)喹啉-4-基)硼酸(0.095 g，0.303 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II) (0.015 g，0.020 mmol)、碳酸鉀(0.056 g，0.404 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.5 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，將混合物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷)，得到 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-甲酸甲酯(0.052 g，0.090 mmol，44.5%產率)。C₃₃H₃₅N₆O₄ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 579.2；實驗值 579.2。

步驟 5. 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-甲酸



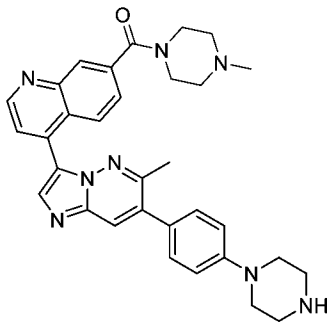
【0441】 在室溫下，用 1N 氫氧化鈉水溶液(0.207 ml，0.207 mmol)處理 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-甲酸甲酯(30 mg，0.052 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌 1 小時後，中和反應混合物並濃縮，得到 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-

甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-甲酸。C₃₂H₃₃N₆O₄ 之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 565.2；實驗值 565.2。

步驟 6. N-甲基-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-甲醯胺

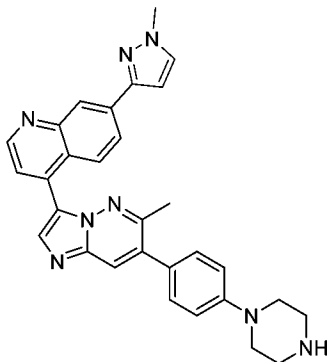
【0442】 在室溫下，將 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-甲酸 (6 mg, 10.63 μmol)、甲胺(0.396 mg, 0.013 mmol)、HATU (6.06 mg, 0.016 mmol)及 DIPEA (3.71 μl, 0.021 mmol)於 DMF (0.5 ml)中之溶液攪拌 1 小時。用水處理反應混合物。濃縮混合物，得到 4-(4-(6-甲基-3-(7-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。在室溫下，用於 DCM (0.500 ml)中之三氟乙酸(0.5 ml, 6.49 mmol)處理中間體 30 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 N-甲基-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-甲醯胺(4.8 mg, 10.05 μmol, 95%產率)。C₂₈H₂₈N₇O 之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 478.1；實驗值 478.2。

實例 17. (4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

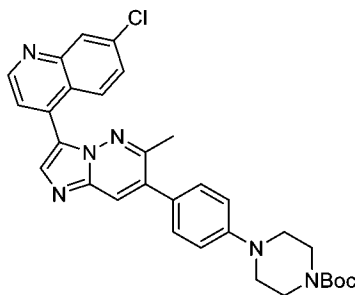


【0443】 該化合物係根據實例 16 (步驟 6)中所描述之程序，使用 1-甲基哌嗪代替甲胺作為起始物質製備。C₃₂H₃₅N₈O 之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 547.0；實驗值 547.0。

實例 18. 7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉



步驟 1. 4-(4-(3-(7-氯喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



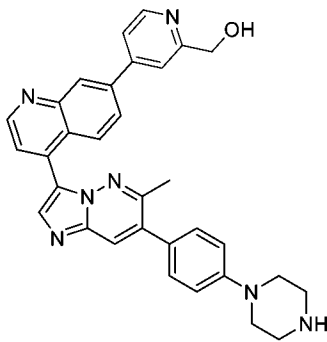
【0444】 在 90°C 下，將 4-(4-(3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.28 g, 0.539 mmol)、7-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉(0.172 g, 0.593 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鉀(II)(0.394 g, 0.539 mmol)、碳酸鉀(0.149 g, 1.078 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.2 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，將混合物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷)，得到 4-(4-(3-(7-氯喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.22 g, 0.396 mmol, 73.5%產率)。C₃₁H₃₂ClN₆O₂ 之 LCMS (M+H)⁺ 計算值: m/z = 555.1；實驗值：555.1。

步驟 2. 7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉

【0445】 在 100°C 下，將 4-(4-(3-(7-氯喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-

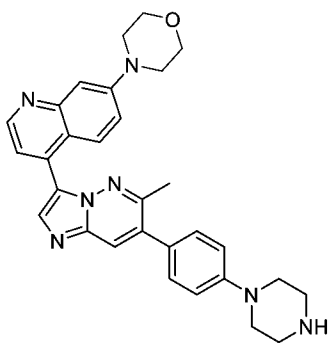
基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(11 mg, 0.020 mmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶 (4.12 mg, 0.020 mmol)、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (15.59 mg, 0.020 mmol)及碳酸鉀(5.48 mg, 0.040 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)/水(0.2 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，濃縮混合物，得到 4-(4-(6-甲基-3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗪嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。在室溫下，用於 DCM (1.0 ml)中之 TFA (1.0 ml)處理殘餘物 15 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗪嗪-3-基)喹啉(5.3 mg, 10.59 μ mol, 53.4%產率)。 $C_{30}H_{29}N_8$ 之 LCMS (M+H)⁺ 計算值: m/z = 501.2；實驗值：501.2。

實例 19. 4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗪嗪-3-基)喹啉-7-基)吡啶-2-基)甲醇



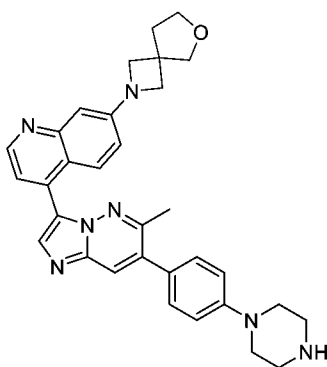
【0446】 該化合物係根據實例 18 (步驟 2)中所描述之程序，使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)甲醇代替 1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。 $C_{32}H_{30}N_7O$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 528.2；實驗值：528.2。

實例 20. 4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗪嗪-3-基)喹啉-7-基)嗎啉



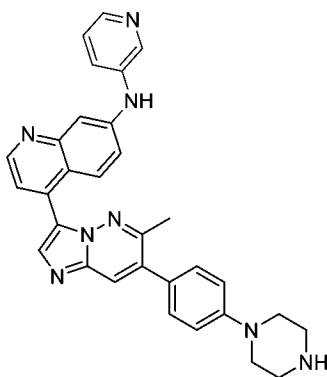
【0447】 在 110°C下，將 4-(4-(3-(7-氯喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(11 mg，0.020 mmol，參見實例 18 中之步驟 1)、嗎啉(1.726 mg，0.020 mmol)、氯-(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (15.39 mg，0.020 mmol)及碳酸銨(6.46 mg，0.020 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)中之混合物加熱 2 小時。冷卻後，濃縮混合物。在室溫下，用於 DCM (1.0 ml)中之 TFA (1 ml)處理殘餘物 15 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)嗎啉(5.5 mg，10.88 μ mol，54.9%產率)。C₃₀H₃₂N₇O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 506.3；實驗值：506.1。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.89 (br, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (重疊, 2H), 7.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.47 (重疊, 8H), 3.28 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)。

實例 21. 2-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)-6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷



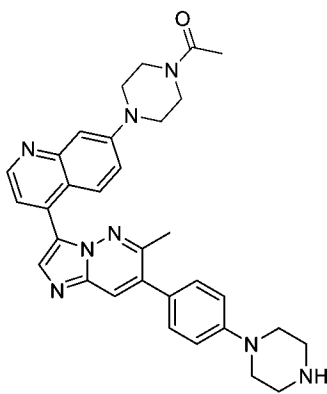
【0448】 該化合物係根據實例 20 中所描述之程序，使用 6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷代替嗎啉作為起始物質製備。 $C_{32}H_{34}N_7O$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 532.2；實驗值：532.2。

實例 22. 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-7-胺



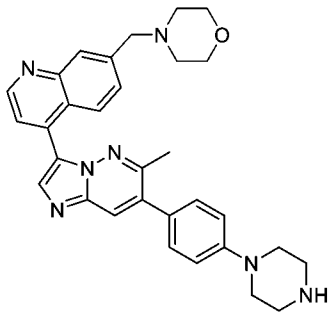
【0449】 該化合物係根據實例 20 中所描述之程序，使用吡啶-3-胺代替嗎啉作為起始物質製備。 $C_{31}H_{29}N_8$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 513.2；實驗值：513.2。

實例 23. 1-(4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

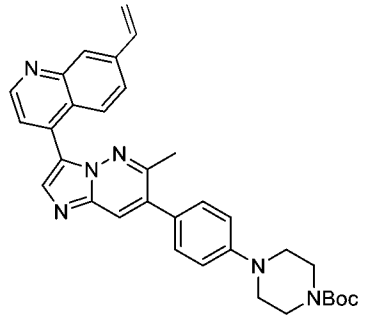


【0450】 該化合物係根據實例 20 中所描述之程序，使用 1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮代替嗎啉作為起始物質製備。 $C_{32}H_{35}N_8O$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 547.2；實驗值：547.2。

實例 24. 4-((4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基)喹啉-7-基)甲基)嗎啉



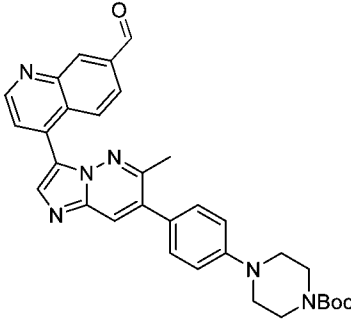
步驟 1. 4-(4-(6-甲基-3-(7-乙基喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0451】 在 100°C下，將 4-(4-(3-(7-氯喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.216 mmol，參見實例 18 中之步驟 1)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.044 ml，0.259 mmol)、氯(2-二環己基-膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (17.01 mg，0.022 mmol)及碳酸鉀(59.8 mg，0.432 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)/水(0.2 ml)中之混合物加熱 2 小時。冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷)，得到 4-(4-(6-甲基-3-(7-乙基喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.183 mmol，85%產率)。 $C_{33}H_{35}N_6O_2$ 之 LCMS

(M+H)⁺計算值: m/z = 547.2 ; 實驗值 : 547.2 。

步驟 2. 4-(4-(3-(7-甲醯基喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



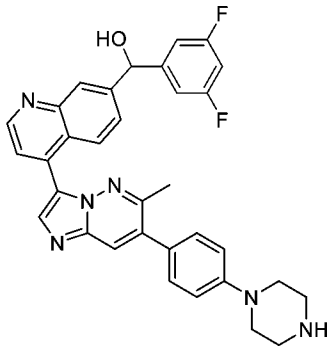
【0452】 用 4%四氧化鐵水溶液(0.224 ml , 0.037 mmol)處理在冰浴中冷卻的 4-(4-(6-甲基-3-(7-乙基喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg , 0.183 mmol)於 THF (5 ml)/水(1.250 ml)中之混合物。攪拌反應 5 分鐘，接著添加高碘酸鈉(117 mg , 0.549 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，用 Na₂S₂O₃ 處理反應物，用 EtOAc 萃取，並濃縮。將殘餘物在矽膠管柱上純化 (0-100% EtOAc/己烷，隨後 10% MeOH/DCM)，得到 4-(4-(3-(7-甲醯基喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(90 mg , 0.164 mmol , 90%產率)。C₃₂H₃₃N₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 549.2 ; 實驗值 : 549.2 。

步驟 3. 4-((4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)甲基)嗎啉

【0453】 在室溫下，將 4-(4-(3-(7-甲醯基喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6 mg , 10.94 μmol)及嗎啉(0.953 mg , 10.94 μmol)於 DCM (1 ml)中之溶液攪拌 10 分鐘。接著，用三乙醯氧基硼氫化鈉(2.318 mg , 10.94 μmol)處理反應混合物。在室溫下，將反應混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮至乾，得到 4-(4-(6-甲基-3-(7-(嗎啉基甲基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。在室溫下，用於 DCM (1 ml)中之三氟乙酸(0.5 ml ,

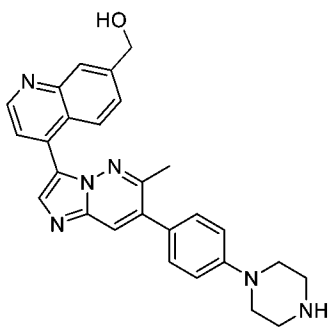
6.49 mmol)處理該中間體 30 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱,用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離,流動速率為 60 mL/min),得到 4-((4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)甲基)嗎啉(3.3 mg, 6.35 μ mol, 58.1%產率)。C₃₁H₃₄N₇O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 520.3; 實驗值: 520.3。

實例 25. (3,5-二氟苯基)(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)甲醇



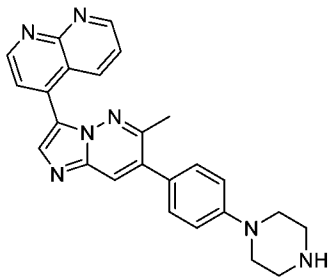
【0454】 在-78°C下,用 0.5 M 溴化(3,5-二氟苯基)-鎂之 THF 溶液(0.028 ml, 0.014 mmol)處理 4-(4-(3-(7-甲醯基喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6 mg, 10.94 μ mol, 參見實例 24 中之步驟 2)於 THF (0.5 ml)中之懸浮液。在室溫下將混合物攪拌 1 小時,且接著濃縮至乾。在室溫下,用於 DCM (0.5 ml)中之三氟乙酸(0.1 ml, 1.298 mmol)處理殘餘物 1 小時。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱,用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離,流動速率為 60 mL/min),得到(3,5-二氟苯基)(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)甲醇(4.3 mg, 7.64 μ mol, 69.9%產率)。C₃₃H₂₉F₂N₆O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 563.2; 實驗值: 563.1。

實例 26. (4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)甲醇



【0455】 在室溫下，將 4-(4-(3-(7-甲醯基喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6 mg，10.94 μ mol，參見實例 24 中之步驟 2)及硼氫化鈉(0.414 mg，10.94 μ mol)於 MeOH (1 ml)中之溶液攪拌 1 小時。將混合物濃縮至乾，得到 4-(4-(3-(7-(羥基甲基)喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。在室溫下，用於 DCM (1.000 ml)中之三氟乙酸(0.5 ml，6.49 mmol)處理該中間體 30 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)甲醇(2.5 mg，5.55 μ mol，50.7%產率)。C₂₇H₂₇N₆O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 451.2；實驗值：451.1。

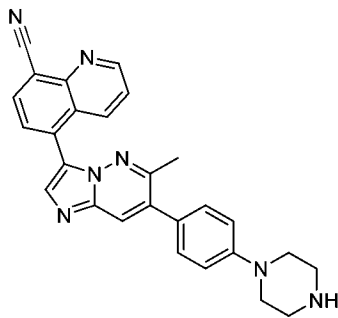
實例 27. 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-1,8-萘啶



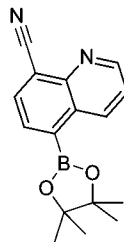
【0456】 在 100°C下，將 4-(4-(3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.010 g，0.019 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(5.42 mg，0.021 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵)二氯鈮(II) (1.409 mg，1.925 μ mol)及碳酸鉀(5.32 mg，0.039 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)/水(0.2 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，濃縮混合物。在室溫下，用於 DCM (1.0 ml)

中之三氟乙酸(1.0 ml)處理殘餘物 30 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化 (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離, 流動速率為 60 mL/min), 得到 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)-1,8-萘啶(4.0 mg, 9.49 μ mol, 49.3%產率)。C₂₅H₂₄N₇ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 422.2; 實驗值: 422.1。

實例 28. 5-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲腈



步驟 1. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉-8-甲腈

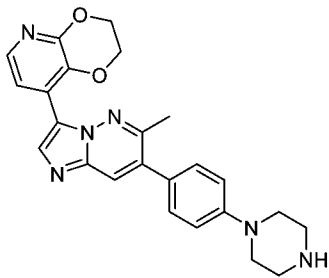


【0457】 向小瓶中裝入 5-溴喹啉-8-甲腈(0.036 g, 0.154 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(0.047 g, 0.185 mmol)、乙酸鉀(0.030 g, 0.309 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II)(0.011 g, 0.015 mmol)之混合物。將小瓶密封, 抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。用二噁烷(1 ml)處理混合物。在 90°C下將混合物加熱 1 小時。過濾混合物, 得到 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉-8-甲腈(0.035 g), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₁₆H₁₈BN₂O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 281.1; 實驗值: 281.0。

步驟 2. 5-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲腈

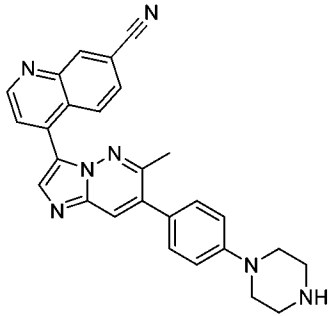
【0458】 該化合物係根據實例 27 中所描述之程序，使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉-8-甲腈代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶作為起始物質製備。 $C_{27}H_{24}N_7$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 446.2；實驗值：446.3。

實例 29. 8-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶



【0459】 該化合物係根據實例 27 中所描述之程序，使用 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶作為起始物質製備。 $C_{24}H_{25}N_6O_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 429.2；實驗值：429.0。

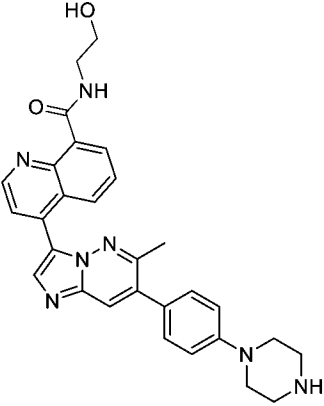
實例 30. 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-甲腈



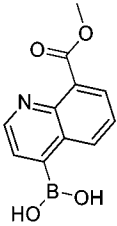
【0460】 向小瓶中裝入 4-(4-(3-(7-氯喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10 mg，0.018 mmol，參見實例 18 中之步驟 1)、二氰基鋅(2.115 mg，0.018 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.825 mg，0.901 μ mol) 及 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(1.042 mg，1.802 μ mol)之混合物。用鐵氟龍螺旋蓋密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。添加 TMEDA

(0.540 μ l, 3.60 μ mol)於 DMF (1 ml)中之溶液。在 110°C下將反應混合物加熱隔夜。冷卻至室溫後，過濾反應物並濃縮。在室溫下，用於 DCM (1.000 ml)中之三氟乙酸(0.5 ml, 6.49 mmol)處理所得中間體 30 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-甲腈(0.6 mg, 1.347 μ mol, 7.48%產率)。C₂₇H₂₄N₇之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 446.2；實驗值：446.1。

實例 31. N-(2-羥基乙基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-8-甲醯胺



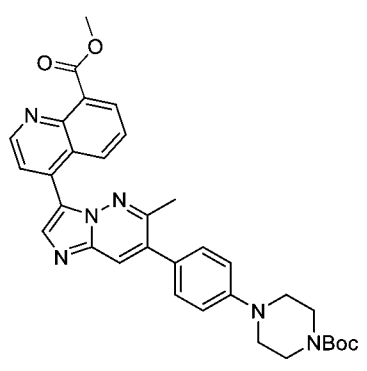
步驟 1. (8-(甲氧基羰基)喹啉-4-基)硼酸



【0461】 小瓶裝入 4-溴喹啉-8-甲酸甲酯(0.19 g, 0.714 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (0.218 g, 0.857 mmol)、乙酸鉀(0.140 g, 1.428 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈹(II) (0.052 g, 0.071 mmol)之混合物。將小瓶密封，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。用二噁烷(2 ml)處理混合物。在 90°C下將混合物加熱 1 小時。過濾混合物，得到(8-(甲氧基羰基)

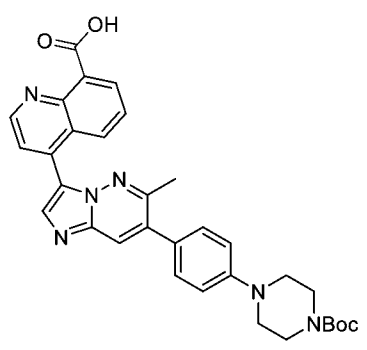
喹啉-4-基)硼酸，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。 $C_{11}H_{11}BNO_4$ 之 LCMS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 232.1$ ；實驗值：232.2。

步驟 2. 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗪-3-基)喹啉-8-甲酸甲酯



【0462】 在 90°C 下，將 4-(4-(3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.060 g，0.116 mmol)、(8-(甲氧基羰基)喹啉-4-基)硼酸(0.040 g，0.173 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鉀(II) (8.45 mg，0.012 mmol)、碳酸鉀(0.032 g，0.231 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.2 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，將混合物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷)，得到 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗪-3-基)喹啉-8-甲酸甲酯(0.032 g，0.055 mmol，47.9%產率)。 $C_{33}H_{35}N_6O_4$ 之 LCMS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 579.3$ ；實驗值：579.2。

步驟 3. 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗪-3-基)喹啉-8-甲酸



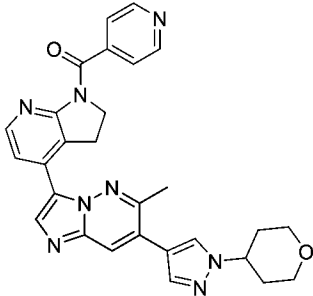
【0463】 在室溫下，用 1N 氫氧化鈉水溶液(0.5 ml，0.500 mmol)處理

4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲酸甲酯(15 mg, 0.026 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌 3 小時後，中和反應混合物並濃縮，得到 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲酸。C₃₂H₃₃N₆O₄ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 565.3；實驗值：565.2。

步驟 4. N-(2-羥基乙基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲醯胺

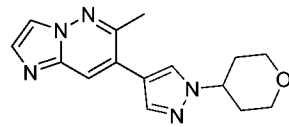
【0464】 在室溫下，將 4-(7-(4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲酸(3.3 mg, 5.84 μmol)、2-胺基乙-1-醇(0.428 mg, 7.01 μmol)、HATU (3.33 mg, 8.77 μmol)及 DIPEA (2.042 μl, 0.012 mmol)於 DMF (0.5 ml)中之溶液攪拌 1 小時。用水處理反應混合物，用 DCM 萃取並濃縮，得到 4-(4-(3-(8-((2-羥基乙基)胺甲醯基)喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-7-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。在室溫下，用於 DCM (0.500 ml)中之三氟乙酸(0.5 ml, 6.49 mmol)處理所得中間體 30 分鐘。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 N-(2-羥基乙基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)喹啉-8-甲醯胺(0.4 mg, 0.788 μmol, 13.48%產率)。C₂₉H₃₀N₇O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 508.2；實驗值 508.2。

實例 32. (4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮



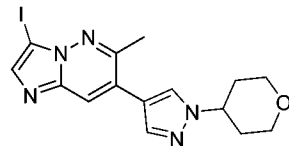
第 177 頁(發明說明書)

步驟 1. 6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪



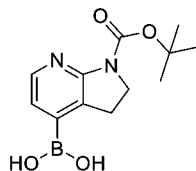
【0465】 向小瓶中裝入 7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(80 mg, 0.477 mmol, 參見實例 1 中之步驟 2)、1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(159 mg, 0.573 mmol)、碳酸銨(311 mg, 0.955 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (56.3 mg, 0.072 mmol)。將小瓶密封，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。添加 1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.2 ml)。在 80°C 下加熱反應 1 小時。將反應物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷，隨後 10% MeOH/DCM)，得到 6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪(130 mg, 0.459 mmol, 96%產率)。C₁₅H₁₈N₅O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 284.2；實驗值：284.1。

步驟 2. 3-碘-6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪



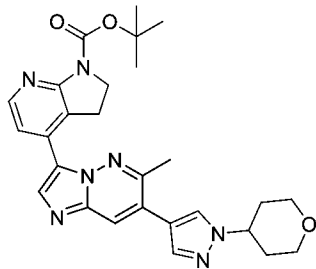
【0466】 用 DMF (8.0 ml)處理 6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪(134 mg, 0.473 mmol)及 NIS (112 mg, 0.497 mmol)之混合物。在 50°C 下將混合物攪拌 90 分鐘。濃縮混合物並在矽膠上純化(0-75% EtOAc/己烷)，得到 3-碘-6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪(180 mg, 0.440 mmol, 93%產率)。C₁₅H₁₇IN₅O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 410.1；實驗值：410.1。

步驟 3. (1-(第三丁氧基羰基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸



【0467】 向小瓶中裝入 4-溴-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯 (0.082 g, 0.274 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (0.104 g, 0.411 mmol)、乙酸鉀(0.054 g, 0.548 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵)-二氯鈣(II) (0.020 g, 0.027 mmol)之混合物。將小瓶密封，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。用二噁烷(2 ml)處理混合物。在 100°C下將混合物加熱 2 小時。過濾混合物，得到(1-(第三丁氧基羰基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸 (0.060 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。 $C_{12}H_{18}BN_2O_4$ 之 LCMS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 265.0$ ；實驗值：265.1。

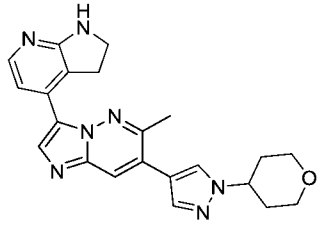
步驟 4.4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0468】 在 90°C下，將 3-碘-6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪(0.040 g, 0.098 mmol)、(1-(第三丁氧基羰基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硼酸(0.052 g, 0.195 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵)-二氯鈣(II) (7.15 mg, 9.77 μ mol)及碳酸鉀(0.027 g, 0.195 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)/水(0.2 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷，隨後 0-10% MeOH/DCM)，得到 4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.040 g, 0.080 mmol, 82%產率)。 $C_{27}H_{32}N_7O_3$ 之 LCMS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 502.3$ ；實驗值：502.1。

步驟 5. 3-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-

基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪



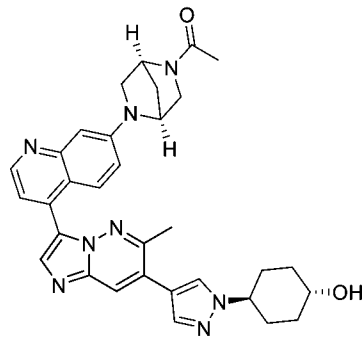
【0469】 用 4N HCl 於二噁烷中之溶液(1 ml , 4.00 mmol)處理 4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(40 mg , 0.080 mmol)於 DCM (0.5 M)中之溶液。在室溫下攪拌 2 小時後，將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 3-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪(12 mg , 0.030 mmol , 37.5%產率)。C₂₂H₂₄N₇O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 402.2 ; 實驗值 : 402.1 。

步驟 6. (4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮

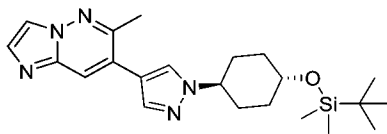
【0470】 用異菸醯氯(1.587 mg , 0.011 mmol)處理 3-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪(3 mg , 7.47 μmol)及三乙胺(3.12 μl , 0.022 mmol)於 DCM (0.5 ml)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到(4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮(1.5 mg , 2.96 μmol , 39.6%產率)。C₂₈H₂₇N₈O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 507.2 ; 實驗值 : 507.2 。

實例 33. 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑

并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙-1-酮

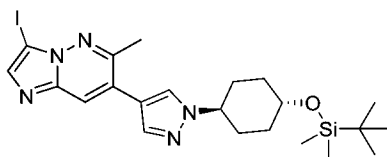


步驟 1. 7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪



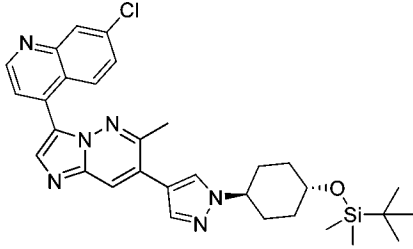
【0471】 向小瓶中裝入 7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪(35 mg, 0.209 mmol, 參見實例 1 中之步驟 2)、1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(102 mg, 0.251 mmol)、碳酸鉀(136 mg, 0.418 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈦(1:1) (24.65 mg, 0.031 mmol)。將小瓶密封，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。添加 1,4-二噁烷(10 ml)及水(2 ml)。在 80°C 下加熱反應 1 小時。將反應物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷，隨後 10% MeOH/DCM)，得到 7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪(77 mg, 0.187 mmol, 90%產率)。C₂₂H₃₄N₅OSi 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 412.3；實驗值: 412.1。

步驟 2. 7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪



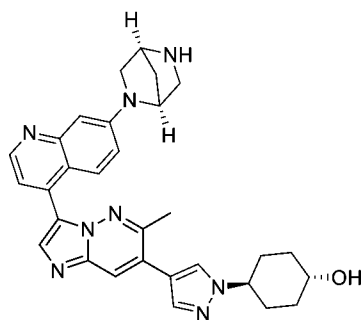
【0472】 用 DMF (8.0 ml)處理 7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟(77 mg, 0.187 mmol)及 NIS (44.2 mg, 0.196 mmol)之混合物。在 50°C下將混合物攪拌 90 分鐘。濃縮混合物並在矽膠管柱上純化(0-70% EtOAc/己烷)，得到 7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡啶-4-基)-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟(44 mg, 0.082 mmol, 43.8%產率)。C₂₂H₃₃IN₅OSi 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 538.1; 實驗值: 538.1。

步驟 3. 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)-7-氯喹啉



【0473】 在 90°C下，將 7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡啶-4-基)-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟(0.044 g, 0.082 mmol)、7-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉(0.028 g, 0.098 mmol)、(1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵)二氯鈣(II) (5.99 mg, 8.19 μmol)及碳酸鉀(0.023 g, 0.164 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)/水(0.2 ml)中之混合物加熱 1 小時。冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠管柱上純化(0-100% EtOAc/己烷，隨後 0-10% MeOH/DCM)，得到 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)-7-氯喹啉(0.040 g, 0.070 mmol, 85%產率)。C₃₁H₃₈ClN₆OSi 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 573.3; 實驗值: 573.3。

步驟 4. (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗟嗟-7-基)-1H-吡啶-1-基)環己-1-醇



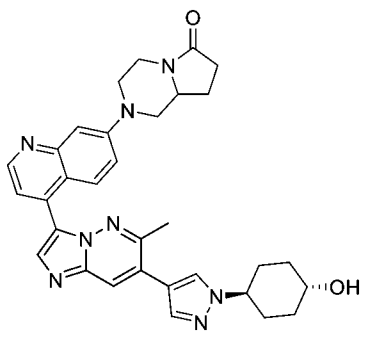
【0474】 在 110°C 下，將 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-氯喹啉(8 mg, 0.014 mmol)、(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(5.53 mg, 0.028 mmol)、氯-(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]-鈹(II) (1.084 mg, 1.396 μ mol)及碳酸銨(9.09 mg, 0.028 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)中之混合物加熱 1 小時。濃縮混合物。將殘餘物溶解於 THF (1.0 ml)中並用 4M HCl 於二噁烷中之溶液(0.5 ml, 2.000 mmol)處理。在室溫下攪拌 2 小時後，將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到(1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡啶-1-基)環己-1-醇。C₃₀H₃₃N₈O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 521.3；實驗值：521.0。

步驟 5. 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙-1-酮

【0475】 用乙醯氯(0.814 mg, 10.37 μ mol)處理(1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡啶-1-基)環己-1-醇(3.6 mg, 6.91 μ mol)及三乙胺(2.89 μ l, 0.021 mmol)於 DCM (0.5 ml)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并

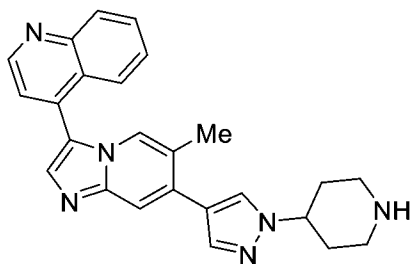
[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙-1-酮(1.7 mg , 3.02 μmol , 43.7%產率)。 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 563.3 ; 實驗值 : 563.0 。

實例 34. 2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-基)六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮

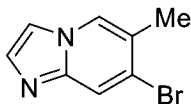


【0476】 在 110°C下，將 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-7-氯喹啉(8 mg , 0.014 mmol) 、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(3.91 mg , 0.028 mmol)、氯-(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (1.084 mg , 1.396 μmol)及碳酸鉍(9.09 mg , 0.028 mmol)於 1,4-二噁烷(1 ml)中之混合物加熱 1 小時。濃縮混合物。在室溫下，用 4M HCl 於二噁烷中之溶液(0.5 ml , 2.000 mmol)處理殘餘物 2 小時。將混合物在製備型 LCMS 上純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到 2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)喹啉-7-基)六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(1.5 mg , 2.67 μmol , 19.10%產率)。 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 563.3 ; 實驗值 : 563.0 。

實例 35. 4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

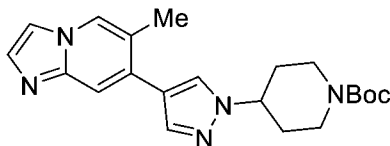


步驟 1：7-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶



【0477】 用 50 重量% 2-氯乙醛水溶液(1.6 mL，14.32 mmol)處理 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺(893 mg，4.77 mmol)於乙醇(9.5 mL)中之溶液。在 80°C 下將該混合物攪拌 3 小時。冷卻反應混合物並真空濃縮。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。再用二氯甲烷萃取水相兩次且合併有機部分。用硫酸鎂乾燥溶液，過濾，真空濃縮並在溶離劑 0-100%乙酸乙酯/二氯甲烷中經 100 g 二氧化矽層析分離。將含產物之溶離份合併且濃縮，得到呈略帶黃色之固體狀的 7-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(841 mg，3.98 mmol，83%產率)。C₈H₈BrN₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 211.0, 213.0。實驗值：211.0, 213.0

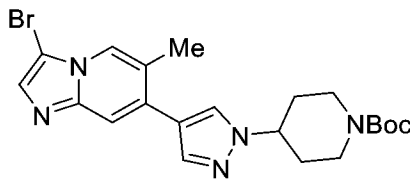
步驟 2：4-(4-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0478】 用水(0.5 mL)、磷酸三鉀(231 mg，1.090 mmol)及 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(267 mg，0.708 mmol)處理 7-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(115 mg，0.545 mmol)於二噁烷(2.3 mL)中之溶液。藉由用氮氣鼓泡使該溶液脫氣 5 分鐘。接著添加 PdCl₂(dppf)-二氯甲烷加合物(44.5 mg，0.054 mmol)，封蓋小瓶，並在 50°C 下將混合物攪拌 90 分鐘。接著冷卻反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，並用飽和氯化銨水溶液處理。分離各相且水相用乙酸乙酯再萃取兩次。合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗

滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物在 20 g 二氧化矽上，用溶離劑 0-9% 甲醇/二氯甲烷層析分離。將含有產物之溶離份合併，得到呈褐色固體狀之 4-(4-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(193 mg，0.506 mmol，93%產率)。C₂₁H₂₈N₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z= 382.2。實驗值: 382.3。

步驟 3 : 4-(4-(3-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



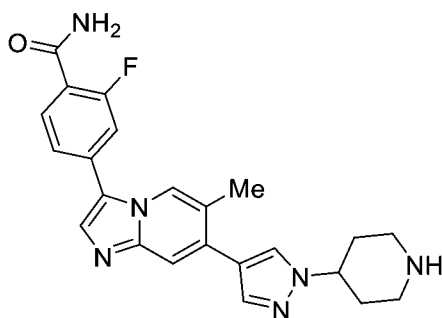
【0479】 用 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)處理含有 4-(4-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(190 mg，0.498 mmol)之小瓶。將該溶液冷卻至 0°C。在一個獨立燒瓶中，製備 *N*-溴代琥珀醯亞胺(133 mg，0.747 mmol)於 DMF (2.5 mL)中之溶液。將 NBS 溶液逐滴添加至含有起始物質之小瓶中。在 0°C 下攪拌 5 分鐘後，自冰浴中取出小瓶並使其升溫至 22°C。在 22°C 下將該混合物攪拌 1 小時。用水及乙酸乙酯稀釋該溶液，並將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至兩相混合物中。分離各相且水相再用乙酸乙酯萃取兩次。合併有機部分，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並真空濃縮。將所得將殘餘物在 20 g 二氧化矽上，用溶離劑 0-9% 甲醇/二氯甲烷層析分離。將含有產物之溶離份合併且濃縮，得到呈褐色固體狀之 4-(4-(3-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(77 mg，0.167 mmol，33.6%產率)。C₂₁H₂₇BrN₅O₂ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z= 460.1, 462.1。實驗值: 460.2, 462.2。

步驟 4 : 4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

【0480】 用水(63.4 μL)、碳酸銨(61.9 mg，0.190 mmol)及喹啉-4-基硼酸(28.9 mg，

0.167 mmol)處理 4-(4-(3-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(35 mg, 0.076 mmol)於 DMF (317 μ L)中之溶液。藉由用氮氣鼓泡使該溶液脫氣 5 分鐘。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -二氯甲烷加合物(9.31 mg, 0.011 mmol)，封蓋小瓶，並在 90°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。接著冷卻反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，並用飽和氯化銨水溶液處理。分離各相且水相用乙酸乙酯再萃取兩次。合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並真空濃縮，得到呈褐色固體狀之粗 4-(4-(6-甲基-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 509.3。實驗值: 509.2。接著，將粗 4-(4-(6-甲基-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(1 mL)中並用三氟乙酸(1 mL)處理。在 22°C 下將該混合物攪拌 1 小時。用甲醇 (3 mL)稀釋混合物，過濾，並藉由製備型 LC-MS 純化 (pH = 2 方法; XBridge™ PrepC18 5 μ m OBD™ 管柱, 30x100 mm, 60 mL/min, 用 MeCN 及含 0.1% TFA 之水梯度溶離)，得到所需產物，但純度不足。接著，將部分純化之混合物藉由製備型 LC-MS 再純化(pH = 10 方法; XBridge™ PrepC18 5 μ m OBD™ 管柱, 30x100 mm, 60 mL/min, 用 MeCN 及含 0.15% NH_4OH 之水梯度溶離)，得到呈橙色固體狀之 4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: 409.2。實驗值: 409.2。

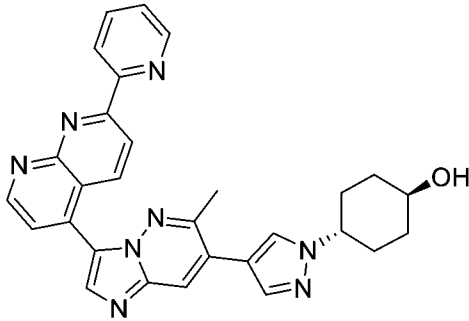
實例 36. 2-氟-4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯甲醯胺



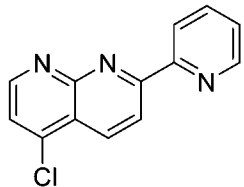
【0481】 用水(63.4 μ l)、碳酸鉍(61.9 mg, 0.190 mmol)及(4-胺甲醯基-3-氟苯基)硼酸(30.6 mg, 0.167 mmol)處理 4-(4-(3-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(35 mg, 0.076 mmol) [在實例 35 步驟 3 中製備]於 DMF (317 μ l)中之溶液。藉由用氮氣鼓泡使該溶液脫氣 5 分鐘。添加 PdCl₂(dppf)-二氯甲烷加合物(9.31 mg, 0.011 mmol)，封蓋小瓶，並在 90°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。接著冷卻反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，並用飽和氯化銨水溶液處理。分離各相且水相用乙酸乙酯再萃取兩次。合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並真空濃縮，得到呈褐色固體狀之粗 4-(4-(3-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。C₂₈H₃₂FN₆O₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z= 519.3。實驗值: 519.3。接著，將粗 4-(4-(3-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(1 mL)中並用三氟乙酸(1 mL)處理。在 22°C 下將該混合物攪拌 1 小時。用甲醇 (3 mL)稀釋混合物，過濾，並藉由製備型 LC-MS 純化(pH = 2 方法; XBridge™ PrepC18 5 μ m OBD™管柱, 30x100 mm, 60 mL/min, 用 MeCN 及含 0.1% TFA 之水梯度溶離)，得到所需產物，但純度不足。接著，將部分純化之混合物藉由製備型 LC-MS 純化(pH = 10 方法; XBridge™ PrepC18 5 μ m OBD™管柱, 30x100 mm, 60 mL/min, 用 MeCN 及含 0.15% NH₄OH 之水梯度溶離)，得到呈灰白色固體狀之 2-氟-4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯甲醯胺。C₂₃H₂₄FN₆O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: 419.2

實驗值：419.2。

實例37. (1R,4R)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡啶-1-基)環己-1-醇

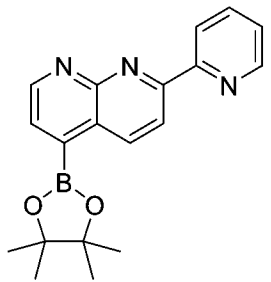


步驟1：5-氯-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶



【0482】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶 (2571.1 mg, 12.92 mmol)、及肆(三苯基膦)鈰(0) (2239 mg, 1.938 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(三丁基錫烷基)吡啶(4786 mg, 13.00 mmol)於1,4-二噁烷(100.0 ml)中之溶液。在100°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(120 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈白色固體狀的所需產物(2.030 g, 65%)。C₁₃H₉ClN₃之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 242.0；實驗值242.0。

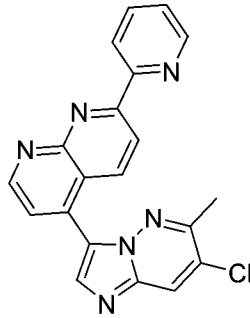
步驟2：2-(吡啶-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0483】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基

-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷] (1115 mg, 4.39 mmol)、乙酸鉀(1158 mg, 11.80 mmol)、5-氯-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶(833.2 mg, 3.45 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(563 mg, 0.690 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(14.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟3：5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶

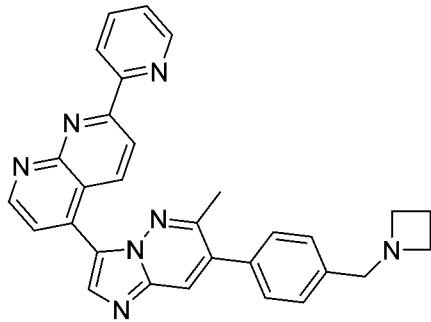


【0484】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(1006.1 mg, 3.43 mmol, 參見實例1中之步驟3)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(560 mg, 0.686 mmol)及碳酸銨(4274 mg, 13.12 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(吡啶-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(1149 mg, 3.45 mmol, 參見以上步驟2)於1,4-二噁烷(14.0 ml)中之溶液，隨後添加水(4.0 ml, 222 mmol)。在80°C下將混合物攪拌3小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈褐色固體狀之所需產物(604.7 mg, 47%)。C₂₀H₁₄ClN₆之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 373.1；實驗值373.1。

步驟4：(1R,4R)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇

【0485】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加 5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶(21.8 mg, 0.058 mmol)、1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑 (39.0 mg, 0.096 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2, 4.60 mg, 5.85 μ mol)及碳酸鉍(59.0 mg, 0.181 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.0 ml)，隨後添加水(200.0 μ l, 11.10 mmol)。在 80°C下將混合物加熱 6 小時。冷卻至室溫後，添加 HCl (4.0 N 於 1,4-二噁烷) (1.0 ml, 4.00 mmol)，隨後添加 MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應 1 小時，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。
 $C_{29}H_{27}N_8O$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 503.2；實驗值：503.2。¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.71 (重疊, 2H), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (重疊, 2H), 8.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。

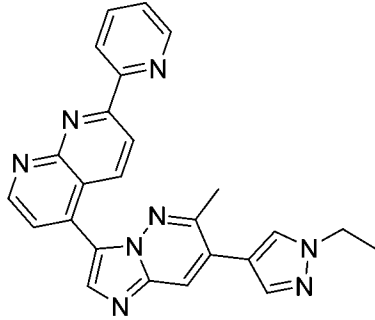
實例 38. 5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶



【0486】 該化合物係根據實例 37 中所描述之程序，使用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基

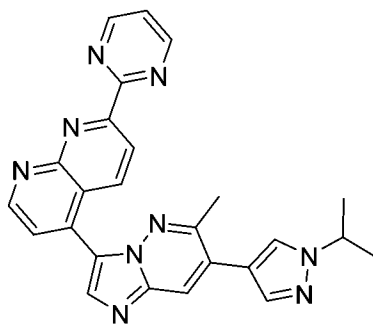
-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)氮雜環丁烷代替 1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。C₃₀H₂₆N₇之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 484.2 ; 實驗值 484.2 。 ¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.27 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.68 (重疊, 2H), 8.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.00 (m, 2H) 。

實例 39. 5-(7-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶

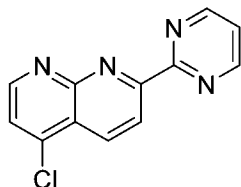


【0487】 該化合物係根據實例 37 中所描述之程序，使用 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶代替 1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。C₂₅H₂₁N₈之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 433.2 ; 實驗值 433.2 。 ¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.72 (重疊, 2H), 8.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (重疊, 3H), 8.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) 。

實例40. 5-(7-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(嘧啶-2-基)-1,8-萘啶

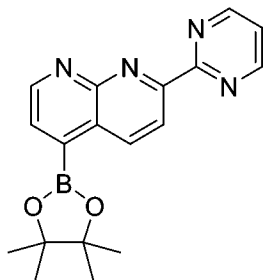


步驟1：5-氯-2-(嘧啶-2-基)-1,8-萘啶



【0488】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶(5.270 g, 26.5 mmol)、2-(三丁基錫烷基)嘧啶(9.872 g, 26.7 mmol)及肆(三苯基膦)鈾(0)(8.312 g, 7.19 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(三丁基錫烷基)嘧啶(9.872 g, 26.7 mmol)於1,4-二噁烷(100.0 ml)中之溶液。在100°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(120 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈固體狀之所需產物(1.583 g, 25%)。C₁₂H₈ClN₄之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 243.0；實驗值243.0。

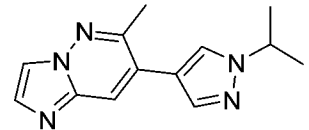
步驟2：2-(嘧啶-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0489】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷](427.7 mg, 1.684 mmol)、乙酸鉀(412.2 mg, 4.20 mmol)、5-氯-2-(嘧啶-2-基)-1,8-萘啶(304.7 mg, 1.256 mmol)及二氯[1,1'-雙(二

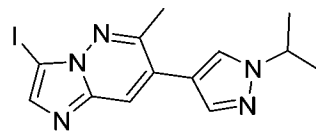
苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(205 mg, 0.251 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(12.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌4小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟3：7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪



【0490】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(1711 mg, 10.21 mmol)、1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(2527 mg, 10.70 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (XPhos Pd G2, 1788 mg, 2.272 mmol)及碳酸銨(10.01 g, 30.7 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(30.0 ml)，隨後添加水(8.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，濃縮反應物。殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/DCM, 接著5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到所需產物(1.938 g, 79%)。C₁₃H₁₆N₅之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 242.1；實驗值242.0。

步驟4：3-碘-7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪

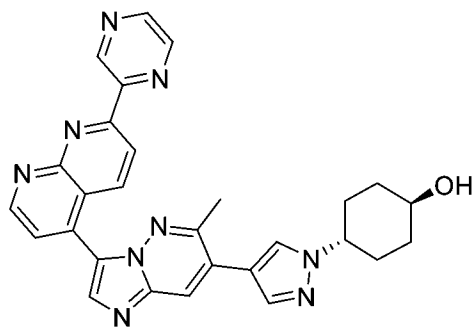


【0491】 向7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(1938 mg, 8.03 mmol)及NIS (1808 mg, 8.04 mmol)之混合物中添加DMF (40.0 ml)。在室溫下將混合物攪拌16小時。濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(120 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色固體狀的所需產物(2.53 g, 86%)。C₁₃H₁₅IN₅之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 368.0；實驗值368.1。

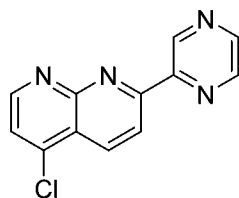
步驟5：5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(嘧啶-2-基)-1,8-萘啶

【0492】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加 3-碘-7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(349.8 mg, 0.953 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(156 mg, 0.191 mmol)及碳酸銨(1287 mg, 3.95 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 2-(嘧啶-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(420 mg, 1.257 mmol, 參見以上步驟 2)於 1,4-二噁烷(12.0 ml)中之溶液，隨後添加水(2.0 ml)。在 70°C下將混合物攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物使用製備型 LCMS 純化(XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。 $C_{25}H_{22}N_9$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 448.2；實驗值: 448.2。¹H NMR (TFA 鹽, 400 MHz, DMSO) δ 9.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

實例41. (1R,4R)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇

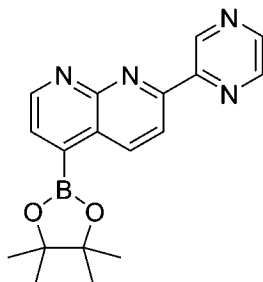


步驟1：5-氯-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶



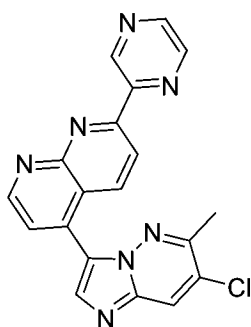
【0493】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶(1078.0 mg, 5.42 mmol)、2-(三丁基錫烷基)吡嗪(1978 mg, 5.36 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (1929 mg, 1.669 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(三丁基錫烷基)吡嗪(1978 mg, 5.36 mmol)於1,4-二噁烷(20.0 ml)中之溶液。在100°C下將混合物攪拌4小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(120 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈黃色固體狀的所需產物(524.7 mg, 40%)。C₁₂H₈ClN₄之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 243.0；實驗值243.0。

步驟2：2-(吡嗪-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0494】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷] (293.5 mg, 1.156 mmol)、乙酸鉀(271.6 mg, 2.77 mmol)、5-氯-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶(220.1 mg, 0.907 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(156 mg, 0.190 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(6.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟3：5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶



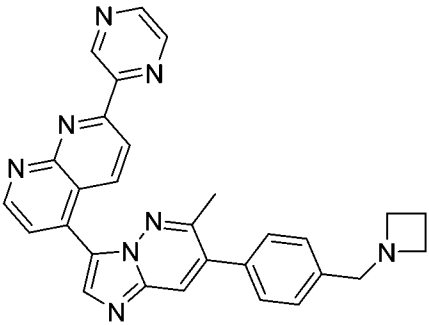
【0495】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(266.2 mg, 0.907 mmol, 參見實例1中之步驟3)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(148 mg, 0.181 mmol)及碳酸銨(1102 mg, 3.38 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶, 抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(吡嗪-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(303.0 mg, 0.907 mmol, 參見以上步驟2)於1,4-二噁烷(6.0 ml)中之溶液, 隨後添加水(3.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌4小時。冷卻至室溫後, 濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到呈褐色固體狀之所需產物(85.0 mg, 25%)。C₁₉H₁₃ClN₇之LCMS (M+H)⁺計算值m/z = 374.1; 實驗值374.1。

步驟4 : (1R,4R)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇

【0496】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加 5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶(17.0 mg, 0.045 mmol)、1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(30.2 mg, 0.074 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦-(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2, 7.16 mg, 9.10 μ mol)及碳酸銨(43.6 mg, 0.134 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.0 ml)，隨後添加水(200.0 μ l)。在 80°C下將

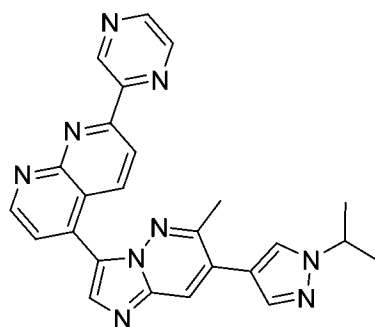
混合物加熱 6 小時。冷卻至室溫後，添加 HCl (4.0 N 於 1,4-二噁烷中) (1.0 ml，4.00 mmol)，隨後添加 MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應 1 小時，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min) 純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₈H₂₆N₉O 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 504.2；實驗值: 504.2。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, DMSO) δ 9.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.86 (重疊, 2H), 8.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (重疊, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。

實例 42. 5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶



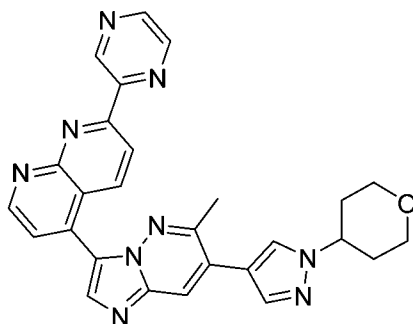
【0497】 該化合物係根據實例 41 中所描述之程序，使用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷代替 1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。C₂₉H₂₅N₈ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 485.2；實驗值 485.2。

實例 43. 5-(7-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶



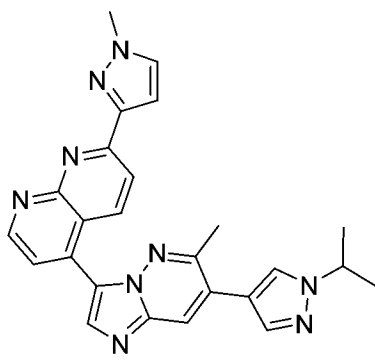
【0498】 該化合物係根據實例41中所描述之程序，使用1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑代替1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑作為起始物質製備。C₂₅H₂₂N₉之LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 448.2；實驗值448.2。

實例 44. 5-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶

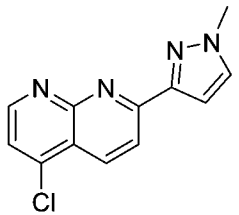


【0499】 該化合物係根據實例41中所描述之程序，使用1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑代替1-((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑作為起始物質製備。C₂₇H₂₄N₉O之LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 490.2；實驗值490.2。

實例45. 5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶

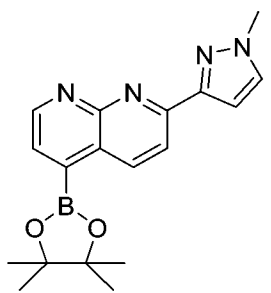


步驟1：5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶



【0500】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶(1004 mg，5.04 mmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(1098 mg，5.28 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (1166 mg，1.009 mmol)及碳酸鉀(5390 mg，16.54 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(18.0 ml)，隨後添加水(3.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(120 g，0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈白色固體狀的所需產物(742.6 mg，60%)。C₁₂H₁₀ClN₄之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 245.1；實驗值245.0。

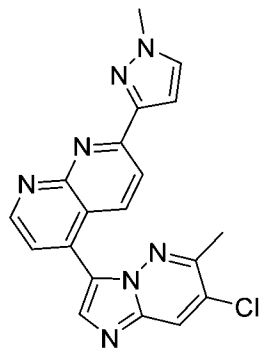
步驟2：2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0501】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷] (408.8 mg，1.610 mmol)、乙酸鉀(447.2 mg，

4.56 mmol)、5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶(300.6 mg, 1.229 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(201 mg, 0.246 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(8.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。 $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ 之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 337.2；實驗值337.2。

步驟3：5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶

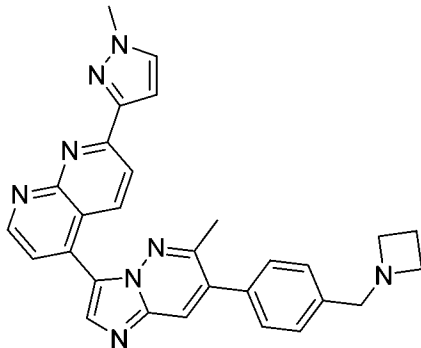


【0502】向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(350.2 mg, 1.193 mmol, 參見實例1中之步驟3)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(195 mg, 0.239 mmol)及碳酸銨(1307 mg, 4.01 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(413 mg, 1.228 mmol, 參見以上步驟2)於1,4-二噁烷(8.0 ml)中之溶液，隨後添加水(3.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌4小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈固體狀之所需產物(239.1 mg, 53%)。 $C_{19}H_{15}ClN_7$ 之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 376.1；實驗值376.1。

步驟4：5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶

【0503】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加 5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶(15.1 mg, 0.040 mmol)、1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(21.4 mg, 0.091 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 - (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2, 4.7 mg, 5.97 μ mol)及碳酸銨(43.7 mg, 0.134 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.0 ml)，隨後添加水(200.0 μ l)。在 80°C 下將混合物加熱 6 小時。冷卻至室溫後，添加 HCl (4.0 N 於 1,4-二噁烷中) (1.0 ml, 4.00 mmol)，隨後添加 MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應 1 小時，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min) 純化，得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₅H₂₄N₉ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 450.2；實驗值：450.2。¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

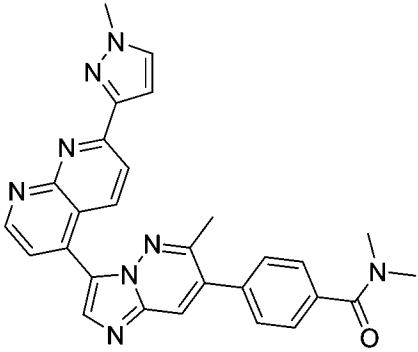
實例 46. 5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶



【0504】 該化合物係根據實例 45 中所描述之程序，使用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷代替 1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲

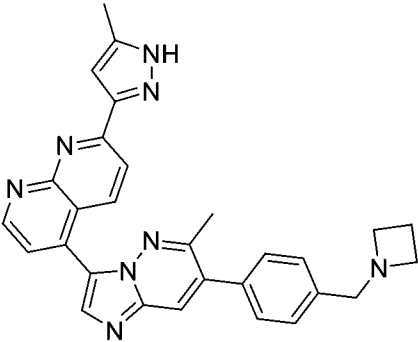
基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。 $C_{29}H_{27}N_8$ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 487.2；實驗值 487.2。

實例 47. N,N-二甲基-4-(6-甲基-3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲醯胺

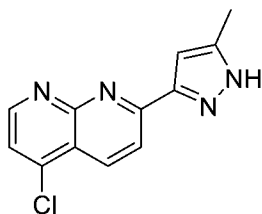


【0505】 該化合物係根據實例 45 中所描述之程序，使用 N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺代替 1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶作為起始物質製備。 $C_{28}H_{25}N_8O$ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 489.2；實驗值 489.2。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, DMSO) δ 9.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

實例 48. 5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-萘啶

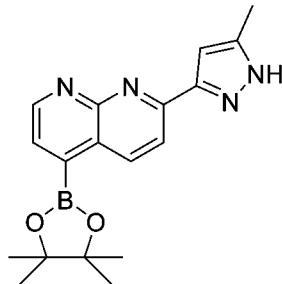


步驟1： 5-氯-2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-萘啶



【0506】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶 (1549.8 mg, 7.79 mmol)、(5-甲基-1H-吡唑-3-基)硼酸(989.1 mg, 7.85 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (1800 mg, 1.557 mmol)及碳酸銨(9077 mg, 27.9 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(50.0 ml)，隨後添加水(10.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(120 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂，接著5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈黃色固體狀的所需產物(499.0 mg, 26%)。C₁₂H₁₀ClN₄之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 245.1；實驗值245.1。

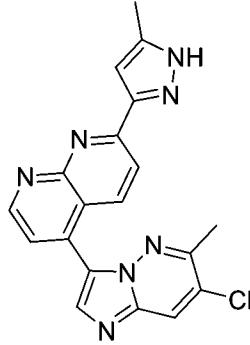
步驟2：2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0507】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷] (506.8 mg, 1.996 mmol)、乙酸鉀(530.3 mg, 5.40 mmol)、5-氯-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶(390.4 mg, 1.596 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈰(II)二氯甲烷加合物(275 mg, 0.337 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(8.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₁₈H₂₂BN₄O₂之LCMS

(M+H)⁺計算值 m/z = 337.2；實驗值337.2。

步驟3：5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶



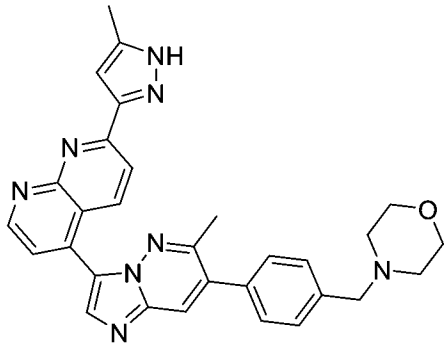
【0508】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(466.9 mg，1.591 mmol，參見實例1中之步驟3)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(326 mg，0.399 mmol)及碳酸銨(1950 mg，5.98 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(536 mg，1.594 mmol，參見以上步驟2)於1,4-二噁烷(8.0 ml)中之溶液，隨後添加水(3.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌4小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂，接著10% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈固體狀之所需產物(181.5 mg，30%)。C₁₉H₁₅ClN₇之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 376.1；實驗值376.1。

步驟4：5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶

【0509】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶(19.9 mg，0.053 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷(27.5 mg，0.101 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦- (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈀(1:1) (XPhos Pd G2，6.3 mg，8.01 μmol)及碳酸銨(57.8 mg，0.177 mmol)。用內

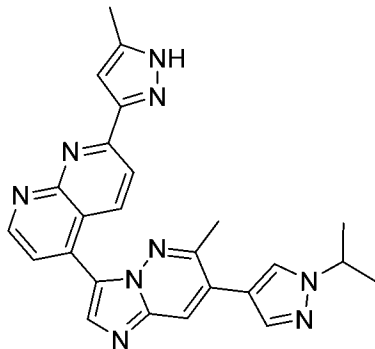
襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(2.0 ml)，隨後添加水(200.0 μ l)。在80°C下將混合物加熱6小時。冷卻至室溫後，添加HCl (4.0 N於1,4-二噁烷中) (1.0 ml，4.00 mmol)，隨後添加MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應1小時，且接著濃縮。將殘餘物使用製備型LCMS (XBridge C18管柱，用乙腈/含0.1% TFA之水梯度溶離，流動速率為60 mL/min)純化，得到呈其TFA鹽形式的所需產物。 $C_{29}H_{27}N_8$ 之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 487.2；實驗值：487.2。

實例 49. 4-(4-(6-甲基-3-(7-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)嗎啉



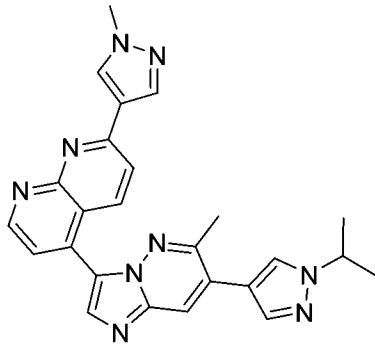
【0510】 該化合物係根據實例 48 中所描述之程序，使用 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)嗎啉代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)氮雜環丁烷作為起始物質製備。 $C_{30}H_{29}N_8O$ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 517.2；實驗值 517.1。

實例 50. 5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶

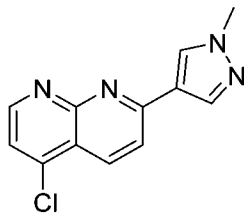


【0511】 該化合物係根據實例 48 中所描述之程序，使用 1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)氮雜環丁烷作為起始物質製備。 $C_{25}H_{24}N_9$ 之 LC-MS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 450.2$ ；實驗值 450.2。 ^1H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

實例51. 5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,8-萘啶



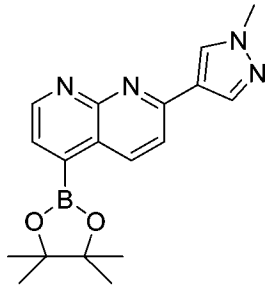
步驟1：5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,8-萘啶



【0512】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶(506.3 mg, 2.54 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(558.9 mg, 2.69 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (611 mg, 0.529 mmol)及碳酸鉍(2799 mg, 8.59 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(10.0 ml)，隨後添加水(2.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40

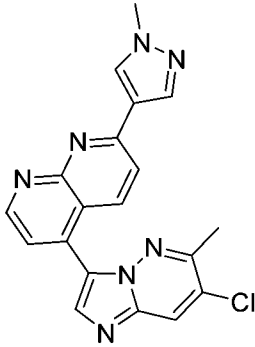
g，0-100% EtOAc/CH₂Cl₂，接著5% MeOH/CH₂Cl₂），得到呈白色固體狀的所需產物(486.5 mg，78%)。C₁₂H₁₀ClN₄之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 245.1；實驗值 245.1。

步驟2：2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0513】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷] (407.2 mg，1.604 mmol)、乙酸鉀(453.7 mg，4.62 mmol)、5-氯-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶(304.2 mg，1.243 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(214 mg，0.262 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(8.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₁₈H₂₂BN₄O₂之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 337.2；實驗值337.2。

步驟3：5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶



【0514】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并

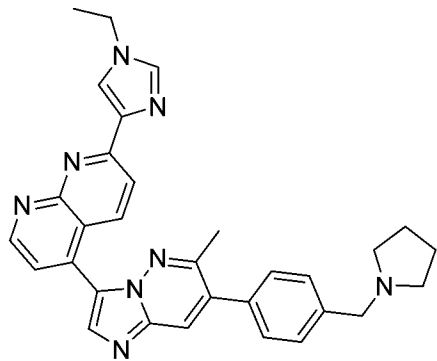
[1,2-b]噻嗪(322.1 mg, 1.097 mmol, 參見實例1中之步驟3)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(179 mg, 0.220 mmol)及碳酸銨(1324 mg, 4.06 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶, 抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(418 mg, 1.243 mmol, 參見以上步驟2)於1,4-二噁烷(8.0 ml)中之溶液, 隨後添加水(3.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌4小時。冷卻至室溫後, 濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到呈固體狀之所需產物(267.0 mg, 65%)。C₁₉H₁₅ClN₇之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 376.1; 實驗值376.1。

步驟4 : 5-(7-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶

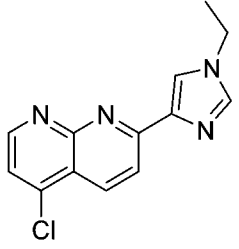
【0515】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加 5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶(19.6 mg, 0.052 mmol)、1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(26.3 mg, 0.111 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦- (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (XPhos Pd G2, 6.2 mg, 7.88 μmol)及碳酸銨(54.6 mg, 0.168 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶, 抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加 1,4-二噁烷(2.0 ml), 隨後添加水(200.0 μl)。在 80°C下將混合物加熱 6 小時。冷卻至室溫後, 添加 HCl (4.0 N 於 1,4-二噁烷中) (1.0 ml, 4.00 mmol), 隨後添加 MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應 1 小時, 且接著濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱, 用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離, 流動速率為 60 mL/min) 純化, 得到呈其 TFA 鹽形式的所需產物。C₂₅H₂₄N₉ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 450.2; 實驗值: 450.2。¹H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.17 (d, J = 5.0 Hz,

1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.04 (重疊, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

實例52. 2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(6-甲基-7-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)-1,8-萘啶



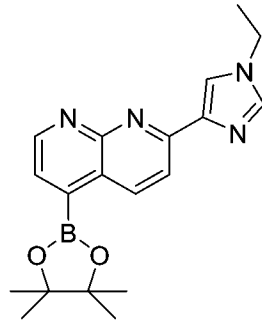
步驟1：5-氯-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶



【0516】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加2,5-二氯-1,8-萘啶(956.8 mg, 4.81 mmol)、1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-咪唑(1048 mg, 4.72 mmol)、肆(三苯基磷)鈰(0) (1117 mg, 0.966 mmol)及碳酸鈉(4788 mg, 14.70 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(20.0 ml)，隨後添加水(3.0 ml)。在70°C下將混合物攪拌6小時。在室溫下冷卻後，濃縮混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂，接著15% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈黃色固體狀的所需產物(394.2 mg, 32%)。C₁₃H₁₂ClN₄之LCMS (M+H)⁺計算值 $m/z = 259.1$ ；實驗值 259.1。

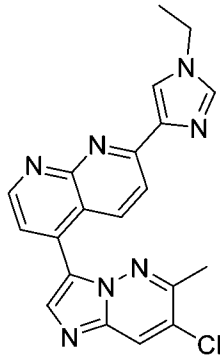
步驟2：2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-

基)-1,8-萘啶



【0517】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷] (515.0 mg , 2.028 mmol)、乙酸鉀(496.8 mg , 5.06 mmol)、5-氯-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶(394.2 mg , 1.524 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(258 mg , 0.315 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(12.0 ml)。在105°C下將混合物攪拌16小時。在室溫下冷卻後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₁₉H₂₄BN₄O₂之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 351.2；實驗值351.2。

步驟3：5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶



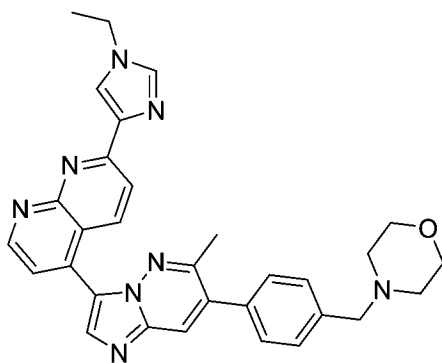
【0518】 向配備磁力攪拌棒的帶螺旋蓋之小瓶中添加7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(497.4 mg , 1.695 mmol，參見實例1中之步驟3)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(253 mg , 0.310 mmol)及碳酸銨(1987 mg , 6.10 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環

戊烷-2-基)-1,8-萘啶(534 mg, 1.525 mmol, 參見以上步驟2)於1,4-二噁烷(12.0 ml)中之溶液, 隨後添加水(3.0 ml)。在80°C下將混合物攪拌16小時。冷卻至室溫後, 濃縮反應混合物。將殘餘物在矽膠上純化(40g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, 接著0-15% MeOH/CH₂Cl₂), 得到呈固體狀之所需產物(341.3 mg, 57%)。C₂₀H₁₇ClN₇之LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 390.1; 實驗值390.1。

步驟4 : 2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(6-甲基-7-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-1,8-萘啶

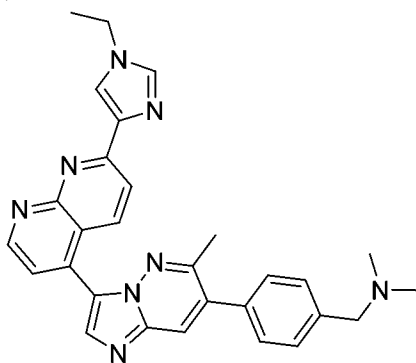
【0519】 向配備磁力攪拌棒之帶螺旋蓋之小瓶中添加5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶(20.0 mg, 0.051 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啶(26.4 mg, 0.092 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦- (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (XPhos Pd G2, 9.6 mg, 0.012 mmol)及碳酸銨(64.2 mg, 0.197 mmol)。用內襯鐵氟龍之隔膜密封小瓶, 抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。經由注射器添加1,4-二噁烷(2.0 ml), 隨後添加水(200.0 µl)。在80°C下將混合物加熱6小時。冷卻至室溫後, 添加HCl (4.0 N於1,4-二噁烷中) (1.0 ml, 4.00 mmol), 隨後添加MeOH (1.0 ml)。在室溫下攪拌反應1小時, 且接著濃縮。將殘餘物使用製備型LCMS (XBridge C18管柱, 用乙腈/含0.1% TFA之水梯度溶離, 流動速率為60 mL/min) 純化, 得到呈其TFA鹽形式的所需產物。C₃₁H₃₁N₈之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 515.3; 實驗值: 515.3。

實例 53. 4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)嗎啉



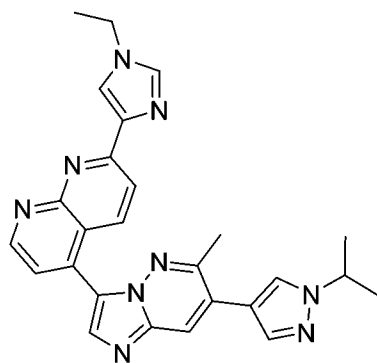
【0520】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序，使用 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)嗎啉代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{31}H_{31}N_8O$ 之 LC-MS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 531.3$ ；實驗值 531.3。

實例 54. 1-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺



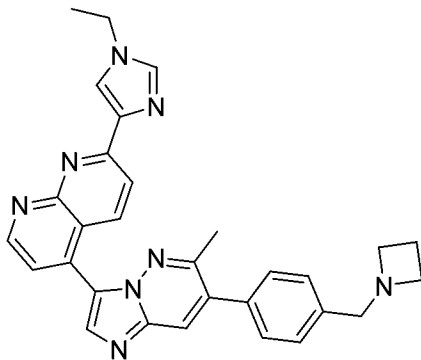
【0521】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序，使用 N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲胺代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{29}H_{29}N_8$ 之LC-MS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 489.3$ ；實驗值 489.3。

實例 55. 2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-1,8-萘啶



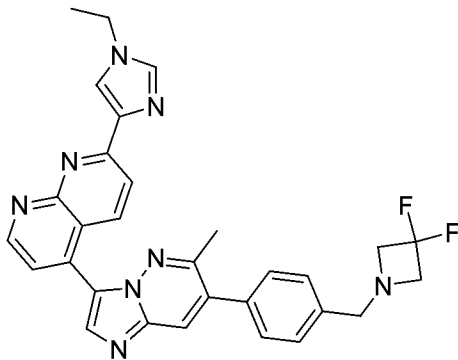
【0522】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序，使用 1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{26}H_{26}N_9$ 之 LC-MS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 464.2$ ；實驗值 464.2。 ^1H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, DMSO) δ 9.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

實例 56. 5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶

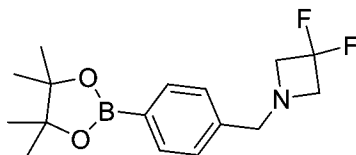


【0523】 該化合物係根據實例52中所描述之程序，使用1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{30}H_{29}N_8$ 之 LC-MS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 501.3$ ；實驗值501.2。

實例 57. 5-(7-(4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶



步驟 1 : 3,3-二氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷



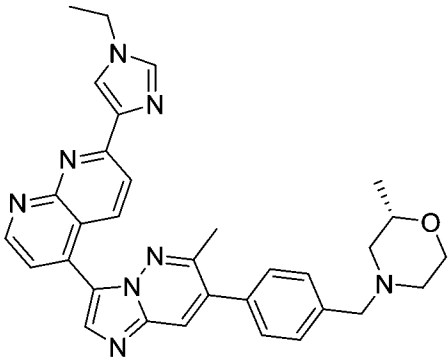
【0524】 向 2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(102.6 mg, 0.345 mmol)、Cs₂CO₃ (453.1 mg, 1.391 mmol)及 3,3-二氟氮雜環丁烷(HCl 鹽, 54.2 mg, 0.418 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(2.50 ml)。將混合物加熱至 80°C, 保持 4 小時。冷卻至室溫後, 過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 2 : 5-(7-(4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶

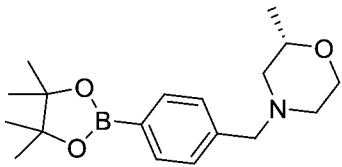
【0525】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序, 使用 3,3-二氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啶作為起始物質製備。C₃₀H₂₇F₂N₈ 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 537.2; 實驗值 537.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40z (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz,

2H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 12.4$ Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

實例 58. (S)-4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)-2-甲基嗎啉



步驟 1 : 3, (S)-2-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)嗎啉



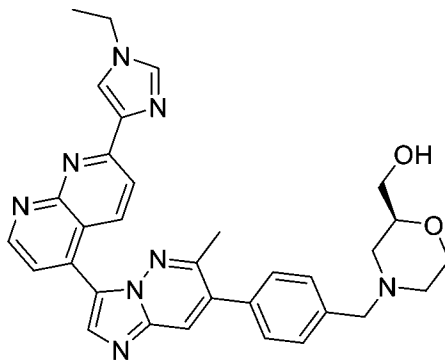
【0526】 向 2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(115.6 mg, 0.389 mmol)、 Cs_2CO_3 (406.3 mg, 1.247 mmol)及(S)-2-甲基嗎啉(47.8 mg, 0.473 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(2.50 ml)。將混合物加熱至 80°C ，保持 2 小時。冷卻至室溫後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 2 : (S)-4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)-2-甲基嗎啉

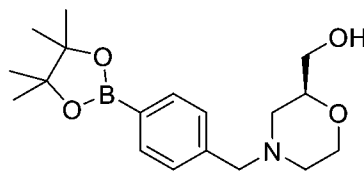
【0527】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序，使用(S)-2-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)嗎啉代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啶作為起始物質製備。 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$ 之 LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 計算值: $m/z = 545.3$ ；實驗值 545.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H),

8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (重疊, 4H), 2.74 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.78 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

實例 59. (S)-(4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)嗎啉-2-基)甲醇



步驟 1：3, (S)-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)嗎啉-2-基)甲醇



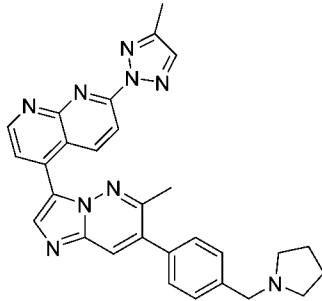
【0528】 向 2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(115.6 mg, 0.389 mmol)、 Cs_2CO_3 (402.5 mg, 1.235 mmol)及(S)-嗎啉-2-基甲醇(54.8 mg, 0.468 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(2.50 ml)。將混合物加熱至 80°C ，保持 2 小時。冷卻至室溫後，過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 2：(S)-(4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)嗎啉-2-基)甲醇

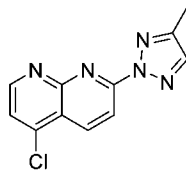
【0529】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序，使用(S)-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)嗎啉-2-基)甲醇代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啶作為起始物質製備。 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2$

之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 561.3 ; 實驗值 561.3 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.64 (br, 1H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.55 (重疊, 3H), 3.43 (重疊, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.82 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 。

實例 60. 2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗟嗟-3-基)-1,8-萘啶

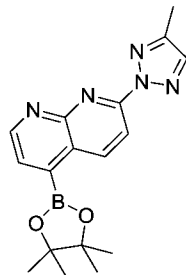


步驟 1 : 5-氯-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶



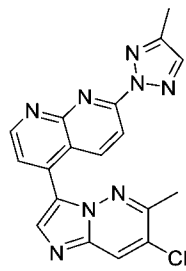
【0530】 向配備磁力攪拌棒之 100 ml 圓底燒瓶中裝入 4-甲基-2H-1,2,3-三唑 (ENAMINE, 1 g, 12.03 mmol)、Cs₂CO₃ (7.82 g, 24.07 mmol)及 5-氯-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶(1.61 g, 6.55 mmol, 54.5%產率)。向該燒瓶中添加 60 ml 乙腈。用橡膠隔膜密封燒瓶並添加 65 ml 乙腈。在室溫下將混合物攪拌 16 小時。用 CH₂Cl₂ (100 ml)稀釋所得溶液，並經由矽藻土過濾且接著濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(50 g, 0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)，得到呈黃色泡沫狀固體狀的所需產物(1.61 g, 55%產率)。C₁₁H₉ClN₅之 LCMS (M+H)⁺計算值 m/z = 246.1 ; 實驗值 246.1 。

步驟 2 : 2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶



【0531】 向 100 ml 圓底燒瓶中裝入 5-氯-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶(1.61 g, 6.55 mmol)、乙酸鉀(1.286 g, 13.11 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(2.496 g, 9.83 mmol)及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.532 g, 0.655 mmol)之混合物。密封燒瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。向該燒瓶中添加 60 ml 脫氣之 1,4-二噁烷。將混合物加熱至 100°C，保持 16 小時。將所得混合物冷卻至室溫並用 100 ml DCM 稀釋，且接著經由矽藻土過濾。接著濃縮濾液，得到粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。C₁₇H₂₁BN₅O₂之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 338.2；實驗值：338.1。

步驟 3 : 5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶



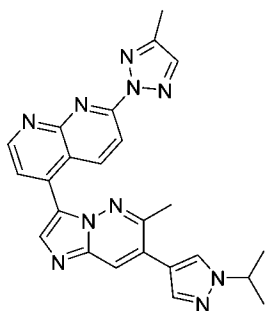
【0532】 向配備磁力攪拌棒之 100 ml 圓底燒瓶中裝入 2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,8-萘啶(1.608 g, 4.77 mmol)、7-氯-3-碘-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪(實例 1，步驟 3，1 g, 3.41 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.692 g, 0.852 mmol)及 Cs₂CO₃ (3.88 g, 11.93 mmol)。密封燒瓶，抽空並回填氮氣(重複此工序總計三次)。向該燒瓶中添加 40 ml 脫氣之 1,4-

二噁烷及 10 ml 脫氣之水。將混合物加熱至 80°C，保持 3 小時。將所得混合物冷卻至室溫並用 DCM 稀釋，且接著經由矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上純化(50 g，0-100% EtOAc/CH₂Cl₂，接著, 0-15% MeOH/CH₂Cl₂)，得到呈褐色固體狀之所需產物(0.68 g，53%)。C₁₈H₁₄ClN₈ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 377.1；實驗值：377.1。

步驟 4：2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-1,8-萘啶

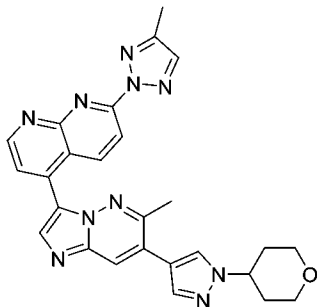
【0533】 向 25 ml 燒瓶中裝入 5-(7-氯-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶(200 mg，0.531 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啶(COMBI-BLOCKS，152 mg，0.531 mmol)、Xphos Pd G2 (84 mg，0.106 mmol)及磷酸三鉀(563 mg，2.65 mmol)。用 N₂ 吹掃燒瓶 3 次。接著，添加 4 ml 脫氣之 1,4-二噁烷及 1 ml 脫氣之水。將所得混合物加熱至 80°C，保持 1 小時，接著冷卻至室溫並用 20 ml DCM 及 5 ml MeOH 稀釋。經由矽藻土過濾混合物並濃縮。將殘餘物使用製備型 LCMS (Waters Sunfire C18 管柱，用乙腈/含 0.1% TFA 之水梯度溶離，流動速率為 60 mL/min)純化，得到所需產物。C₂₉H₂₈N₉ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 502.3；實驗值：502.4。¹H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 – 8.26 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 4H), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.55 – 3.32 (m, 2H), 3.17 (dt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.80 (m, 2H)。

實例 61. 5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶



【0534】 該化合物係根據實例 60 中所描述之程序，使用 1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{24}H_{23}N_{10}$ 之 LCMS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 451.2$; 實驗值: 451.3。 ^1H NMR (TFA 鹽, 600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 8.29 – 8.23 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.58 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

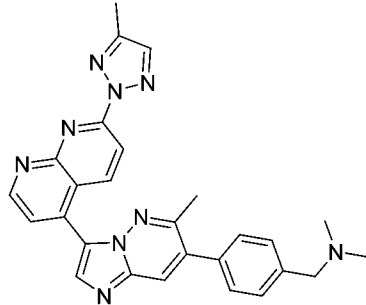
實例 62. 2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-1,8-萘啶



【0535】 該化合物係根據實例60中所描述之程序，使用1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{26}H_{25}N_{10}O$ 之LCMS $(M+H)^+$ 計算值: $m/z = 493.2$; 實驗值: 493.3。 ^1H NMR (TFA 鹽, 500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.27 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.51 (tt, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 2H),

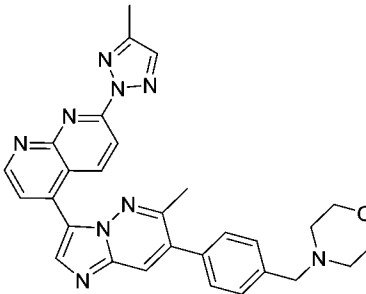
2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 4H)。

實例 63. N,N-二甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)甲胺



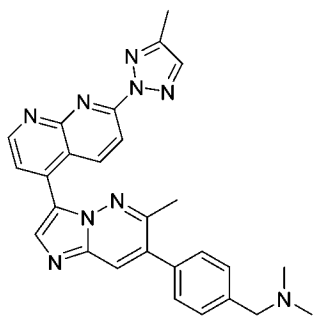
【0536】 該化合物係根據實例60中所描述之程序，使用N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲胺代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。
C₂₇H₂₆N₉之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 476.2；實驗值：476.4。

實例 64. 4-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)嗎啉



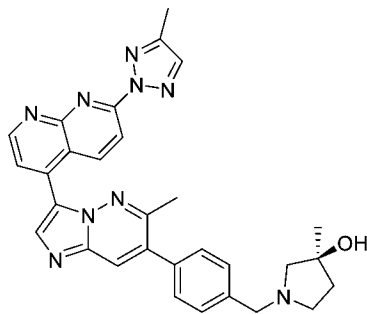
【0537】 該化合物係根據實例60中所描述之程序，使用4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)嗎啉代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。C₂₉H₂₈N₉O之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 518.2；實驗值：518.2。

實例 65. N,N-二甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)甲胺

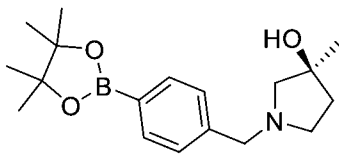


【0538】 該化合物係根據實例 60 中所描述之程序，使用 N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲胺代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉作為起始物質製備。
 $C_{27}H_{26}N_9$ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 476.2；實驗值：476.2。¹H NMR (TFA鹽, 600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

實例 66. (S)-3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-7-基)苯基)吡咯啉-3-醇



步驟 1：3-(S)-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啉-3-醇



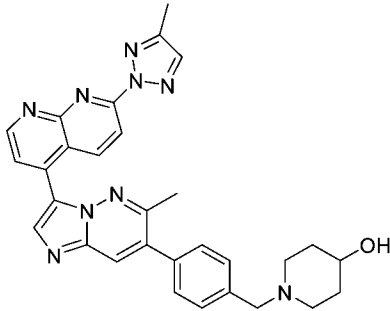
【0539】 向 2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(115.6 mg, 0.389 mmol)、Cs₂CO₃ (402.5 mg, 1.235 mmol)及(S)-3-甲基吡咯啉-3-醇(39.4

mg, 0.389 mmol)之混合物中添加 1,4-二噁烷(2.50 ml)。將混合物加熱至 80°C, 保持 2 小時。冷卻至室溫後, 過濾混合物。濾液不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 2 : (S)-3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)吡咯啉-3-醇

【0540】 該化合物係根據實例 60 中所描述之程序, 使用 (S)-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉-3-醇代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{30}H_{30}N_9O$ 之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 532.3; 實驗值: 532.4。¹H NMR (TFA鹽, 600 MHz, DMSO-*d*₆) 10.38 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 4H), 4.55 – 4.47 (m, 2H), 4.39 (dd, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.30 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.19 – 1.84 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)。

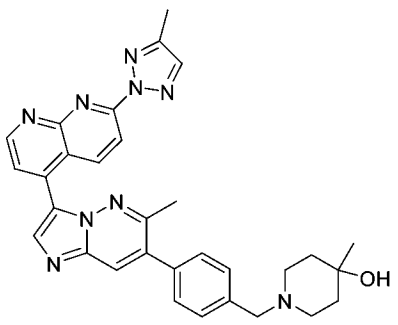
實例 67. 1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇



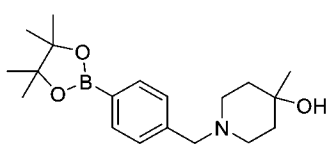
【0541】 該化合物係根據實例 60 中所描述之程序, 使用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)哌啶-4-醇代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{30}H_{30}N_9O$ 之LCMS

(M+H)⁺計算值: m/z = 532.3; 實驗值: 532.3。 ¹H NMR (TFA鹽, 600 MHz, DMSO-*d*₆)
δ 9.47 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.35 – 8.27 (m, 2H),
8.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H) 8.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.66
(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.97 (brs, 1H),
3.27-3.20 (m, 2H), 3.09– 2.94 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 12.6 Hz,
1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.62 – 1.53(m, 1H)。

實例 68. 4-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇



步驟 1 : 4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)哌啶-4-醇



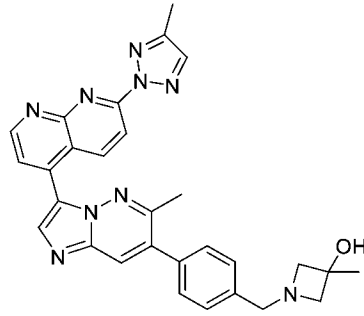
【0542】 向含有攪拌棒之 40 ml 小瓶中裝入 2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (500 mg, 1.684 mmol)、4-甲基哌啶-4-醇.HCl (AstaTech, 281 mg, 1.852 mmol) 及碳酸銫 (549 mg, 1.684 mmol)。用螺旋蓋密封小瓶並用 N₂ 吹掃三次。接著添加 8 ml 乙腈。將所得混合物加熱至 45°C, 保持 2 小時。在冷卻至室溫後, 添加 20 ml DCM 及 5 ml 甲醇。經稀釋之溶液經由矽藻土過濾並濃縮, 得到粗產物, 其直接用於以下步驟中。C₁₉H₃₁BNO₃ 之 LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 332.3; 實驗值: 332.3。

步驟 2 : 4-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇

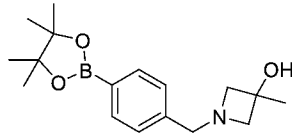
并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇

【0543】 該化合物係根據實例60中所描述之程序，使用4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)哌啶-4-醇代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{31}H_{32}N_9O$ 之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 546.3；實驗值：546.4。¹H NMR (TFA鹽, 400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.54 (s, 1H), 9.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 4H), 4.43 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39 – 3.13 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。

實例 69. 3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇



步驟 1 : 3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇



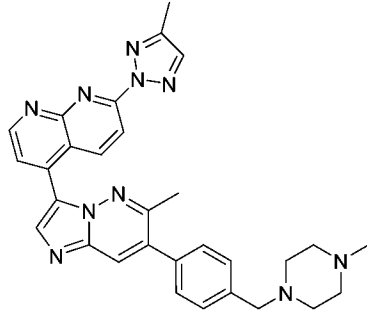
【0544】 向含有攪拌棒之40 ml小瓶中裝入2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(500 mg, 1.684 mmol)、3-甲基氮雜環丁烷-3-醇·HCl (AstaTech, 229 mg, 1.852 mmol)及碳酸鉀(549 mg, 1.684 mmol)。用螺旋蓋密封小瓶並用N₂吹掃三次。接著添加8 ml乙腈。將所得混合物加熱至45°C，保持2小時。在冷卻至室溫後，添加20 ml DCM及5 ml甲醇。經稀釋之溶液經由矽藻土過

濾並濃縮，得到粗產物，其直接用於以下步驟中。 $C_{17}H_{27}BNO_3$ 之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 304.2；實驗值：304.3。

步驟2: 3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇

【0545】 該化合物係根據實例60中所描述之程序，使用3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{29}H_{28}N_9O$ 之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 518.2；實驗值：518.4。

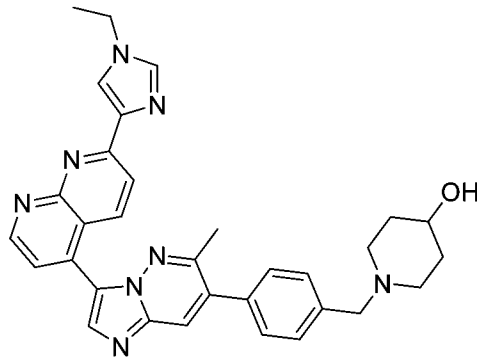
實例70. 2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-1,8-萘啶



【0546】 該化合物係根據實例60中所描述之程序，使用1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)哌嗪代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啉作為起始物質製備。 $C_{30}H_{31}N_{10}$ 之LCMS (M+H)⁺計算值: m/z = 531.3；實驗值：531.1。¹H NMR (TFA鹽, 600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.14 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

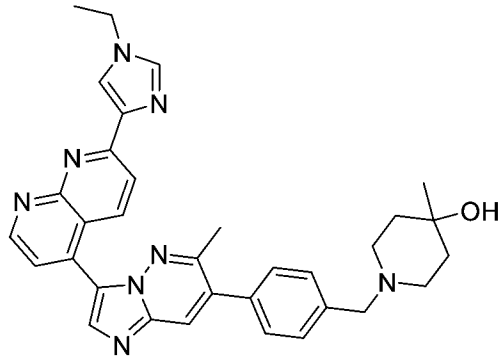
實例 71. 1-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒

噻-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇



【0547】 該化合物係根據實例52中所描述之程序，使用1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)哌啶-4-醇代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啶作為起始物質製備。C₃₂H₃₃N₈O之LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 545.3；實驗值545.3。

實例 72. 1-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻-7-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-醇



【0548】 該化合物係根據實例 52 中所描述之程序，使用 4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)哌啶-4-醇代替 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲基)吡咯啶作為起始物質製備。C₃₃H₃₅N₈O 之 LC-MS (M+H)⁺計算值: m/z = 559.3；實驗值 559.3。

實例 A. ALK2 HTRF 檢定

【0549】 ALK2 (aa 147-末端)係自 BPS biosciences 獲得。在白色 384 孔聚苯乙烯盤中進行酶檢定，最終體積係 8 μL。在添加其他反應組分之前，在 DMSO 中

連續稀釋抑制劑並將其添加至該盤各孔中。該等檢定係在 25°C下於含有 50 nM LANCE Ultra ULight™-DNA 拓撲異構酶 2-α 肽(Perkin Elmer TRF0130)及 3 μM ATP 之檢定緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.0, 10%甘油、0.01% Brij50、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、5 mM DTT 及 0.01% BSA)中進行。該檢定中 DMSO 之最終濃度係 1%且用於 ALK2 之酶濃度係 0.5 nM。對於 ALK2，使反應進行 2 小時，之後，藉由添加最終濃度為 20 mM 之 EDTA 以及 1.5 nM LANCE Ultra 鎢-抗磷酸 DNA 拓撲異構酶 2-α(Thr1342)抗體(Perkin Elmer TRF0218)淬滅反應。在 25°C下培育反應物 1 小時並在 PHERAstar FS 盤讀取器(BMG Labtech)上讀取。藉由使用 IDBS XLFit 及 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合對照活性百分比隨抑制劑濃度對數變化之曲線來測定 IC₅₀。

【0550】 如實例中所例示，本揭示案之化合物顯示出在以下範圍內之 IC₅₀ 值：
+ = IC₅₀ ≤ 1nM ；++ = 1 nM < IC₅₀ ≤ 5 nM ；+++ = 5 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM ；++++ = IC₅₀ > 100 nM。

表 1	
實例編號	ALK2 IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+++
4	+++
5	+++
6	+
7	+
8	++
9	+
10	++
11	+
12	+++
13	+++
14	++
15	++
16	++

17	++++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+
28	+++
29	+
30	+++
31	++++
32	+++
33	+++
34	+++
35	++
36	+
37	+
38	+
39	++
40	+
41	++
42	++
43	++
44	++
45	++
46	+++
47	++
48	+
49	+
50	+
51	++
52	+
53	++
54	+
55	++
56	++
57	++
58	+
59	++

60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+

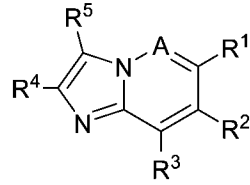
實例 B. ALK2 細胞檢定

【0551】 在含 10% FBS 之 MEM 培養基中培養 HeLa 細胞。重組人類 BMP-7 係自 R&D Systems (目錄號 354-BP)獲得，且磷酸化 SMAD1 (S463/S465) HTRF 套組係購自 Cisbio (63ADK062PEH)。將 HeLa 細胞以每孔 50,000 個細胞塗鋪於 96 孔平底盤中並培育隔夜。次日，移除培養基並添加 50 µl 新鮮完全培養基。將 5 µl 化合物添加至細胞(最終濃度最高為 3µM)中並在 37°C 下培育 60 分鐘。添加 200 ng/ml BMP-7 並在 37°C 下培育 30 分鐘。培育後，移除培養基，用 2× PBS 洗滌，並根據 Cisbio HTRF 套組說明書，用 HTRF 套組處理以量測磷酸化 SMAD1 (S463/S465)。最後，將供體及受體添加至 384 孔盤中並在室溫下培育隔夜，且次日，經由 Pherastar 量測 HTRF 信號。

【0552】 因此，熟習此項技術者自前述說明將對除本文所描述之內容外的本揭示案之各種修改顯而易見。該等修改亦意欲在所附申請專利範圍之範圍內。本申請案中引用的每一參考文獻，包括但不限於所有專利、專利申請案及出版物，以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種用於治療患者之骨疾病或貧血之組合物，其中該組合物包含式 I 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

R¹係選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b及 C(=NR^e)NR^cR^d，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

R²係選自 C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R²⁰ 之取代基取代；

或 R²上之兩個相鄰 R²⁰取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C₃₋₇環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C₃₋₇環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

R^3 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a7} 及 $NR^{c7}R^{d7}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^4 係選自 H、D、鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a8} 及 $NR^{c8}R^{d8}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C_{3-7} 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{5-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{c1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$ 、

$\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{cl}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

或兩個 R^{I0} 取代基連同其所連接之碳原子一起形成螺 4-7 員雜環烷基環，或螺 C_{3-6} 環烷基環；其中各螺 4-7 員雜環烷基環具有至少一個成環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各螺 4-7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該螺 4-7 員雜環烷基環及螺 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{II} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{I2} 之取代基取代；

各 R^{I2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷

基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5} 及 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{c2})R^{b2}、C(=NOR^{a2})R^{b2}、C(=NR^{c2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{c2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R²¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷

基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4} 及 S(O)₂NR^{c4}R^{d4}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R²² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基、5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R⁵⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基、5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、NO₂、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、OC(O)R^{b9}、OC(O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、

$\text{NR}^{\text{c9}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e9}})\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a9}})\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e9}})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e9}})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b9}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b10}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c10}}\text{R}^{\text{d10}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a10}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{R}^{\text{d10}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b10}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a10}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b10}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b10}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c10}}\text{R}^{\text{d10}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b10}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c10}}\text{R}^{\text{d10}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b10}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c10}}\text{R}^{\text{d10}}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c11}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b11}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c11}}\text{R}^{\text{d11}}$ ；

其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^a、R^c 及 R^d 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺基、胺甲磺基、C₁₋₆ 烷基胺甲磺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲磺基、胺基磺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺基及二(C₁₋₆ 烷基)

胺基磺醯基；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{b1} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{II} 之取代基取代；

各 R^{e1} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基

-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{e2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{b2} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-10 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{e2} 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基及二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、

苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R^{b3} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹² 之取代基取代；

各 R^{a4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R^{b4} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷

基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²² 之取代基取代；

各 R^{a5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b5} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a6}、R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b6} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 鹵烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g

之取代基取代；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 及 R^{d8} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 伸烷基及 5-10 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{e9} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4

個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{cl} 及 R^{dl} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{b11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

各 R^g 獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 伸烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷氧基、HO- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 H_2N - C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羧基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羧基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羧基胺基。

【請求項 2】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【請求項 3】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個

獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【請求項 4】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^1 係選自甲基、甲氧基羰基、胺甲醯基、氰基、羥基甲基、甲氧基甲基、N-(4-羥基-4-甲基環己基)胺甲醯基及 4-乙氧基羰基-哌嗪-1-基羰基。

【請求項 5】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【請求項 6】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【請求項 7】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【請求項 8】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{10} 係選自甲基、OH、甲氧基及乙氧基羰基。

【請求項 9】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

R^2 係 5-6 員雜芳基；其中該 5-6 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-6 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中

該 5-6 員雜芳基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【請求項 10】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^2 係選自苯基及吡啶基；
其中該苯基及吡啶基各自視情況經 1 個或 2 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【請求項 11】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^2 係苯基，其視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【請求項 12】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^2 係吡啶，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代。

【請求項 13】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^2 係選自 4-(哌嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基、4-(哌嗪-1-基羰基)苯基、3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基、1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-羥基環己基)-1H-吡啶-4-基、4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-異丙基-1H-吡啶-4-基、4-(二甲基胺甲醯基)苯基、4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基、4-(嗎啉基甲基)苯基、4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基、4-((2-甲基嗎啉基)甲基)苯基、4-((2-(羥基甲基)嗎啉基)甲基)苯基、4-((3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基、4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基、4-((4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基、4-((3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基、4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基及 4-((二甲基胺基)甲基)苯基。

【請求項 14】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯

基、5-6 員雜芳基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基、5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、苯基-C₁₋₃ 伸烷基及 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代。

【請求項 15】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R²⁰ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基、4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基、鹵基、NR^{c2}R^{d2} 及 C(O)NR^{c2}R^{d2}，其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基及 4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代。

【請求項 16】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R²⁰ 係選自氟、哌嗪-1-基、4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基、4-甲基-2-側氧基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-甲基吡咯啉-1-基)甲基、哌啶-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、4-羥基環己基、哌啶-4-基甲基、(4-羥基哌啶-1-基)甲基、(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)甲基、(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、氮雜環丁烷-1-基甲基、(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基、甲基、乙基、異丙基、二甲基胺甲醯基、嗎啉基甲基、(2-甲基嗎啉基)甲基、(2-(羥基甲基)嗎啉基)甲基、吡咯啉-1-基甲基、(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲基及(二甲基胺基)甲基。

【請求項 17】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R²¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵

基、D、CN、OR^{a4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}及NR^{c4}R^{d4}；其中該 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²²之取代基取代。

【請求項 18】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R²¹獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、OR^{a4}及 NR^{c4}R^{d4}；其中該 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²²之取代基取代。

【請求項 19】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R²¹係選自甲基、F、OH、二甲基胺基、羥基乙基、哌嗪基、哌啶基、甲基吡咯啶基、氮雜環丁烷基、嗎啉基、4-羥基哌啶-1-基、4-羥基-4-甲基哌啶-1-基、3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、2-甲基嗎啉基、2-(羥基甲基)嗎啉基、3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基及吡咯啶-1-基。

【請求項 20】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R²²獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a6}及 NR^{c6}R^{d6}；其中該 C₁₋₆烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代。

【請求項 21】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R²²獨立地選自 C₁₋₆烷基、鹵基及 OR^{a6}；其中該 C₁₋₆烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代。

【請求項 22】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R²²係 OH、F 或甲基。

【請求項 23】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R³係 H。

【請求項 24】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R⁴係 H。

【請求項 25】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

R⁵係 C₆₋₁₀芳基，其視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R⁵⁰之取代基取

代。

【請求項 26】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^5 係 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 5-10 員雜芳基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

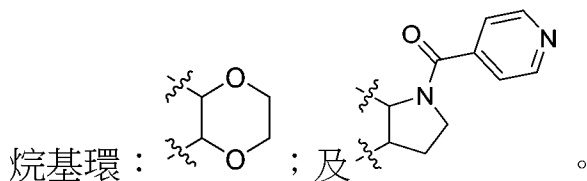
【請求項 27】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^5 係選自喹啉基、蔡啶基、吡啶基及苯基，其中該喹啉基、蔡啶基、吡啶基及苯基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【請求項 28】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^5 係選自 1,8-蔡啶-4-基、喹啉-4-基、7-(羥基甲基)喹啉-4-基、7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基、7-(2-(羥基甲基)吡啶-4-基)喹啉-4-基、7-嗎啉基喹啉-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-基、7-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-4-基、7-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基、7-(吡啶-3-基胺基)喹啉-4-基、7-((3,5-二氟苯基)(羥基)甲基)喹啉-4-基、7-(4-乙醯基哌嗪-1-基)喹啉-4-基、7-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)喹啉-4-基、7-(嗎啉基甲基)喹啉-4-基、7-((2-羥基乙基)胺甲醯基)喹啉-4-基、7-氰基喹啉-4-基、7-(6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)喹啉-4-基、7-(5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-4-基、8-氰基喹啉-5-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、1-異菸醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、4-胺甲醯基-3-氟苯基、7-(吡啶-2-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(嘧啶-2-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(吡嗪-2-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(1-甲基-1H-咪啶-4-基)-1,8-蔡啶-4-基、7-(1-乙基-1H-咪啶-4-基)-1,8-蔡啶-4-

基及 7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基。

【請求項 29】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^5 經至少兩個相鄰 R^{50} 取代基取代，該等取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 5 員或 6 員雜環烷基環；其中該稠合 5 員或 6 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 5 員或 6 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 5 員或 6 員雜環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【請求項 30】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^5 經至少兩個相鄰 R^{50} 取代基取代，該等取代基連同其所連接之原子一起形成選自以下之稠合雜環



【請求項 31】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 及 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；且其中該 4-10 員雜環烷基之成環碳原子視情況經氧化以形成羰基。

【請求項 32】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；且其中該 4-10 員雜環烷基之

成環碳原子視情況經氧化以形成羰基。

【請求項 33】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{50} 獨立地選自氟、羥基乙基、氰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、吡啶基、嗎啉基、嗎啉基甲基、吡啶基、6-氧雜螺[3.4]辛基、吡啶基胺基、苯甲基、哌嗪基、哌嗪-1-基羰基、嘧啶基、吡嗪基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、三唑基、咪唑基及吡嗪基，其中該甲基胺甲醯基、吡啶基、嗎啉基、嗎啉基甲基、吡啶基、6-氧雜螺[3.4]辛基、吡啶基胺基、苯甲基、哌嗪基、哌嗪-1-基羰基、嘧啶基、吡嗪基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、三唑基、咪唑基及吡嗪基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；或

兩個相鄰的 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 5 員或 6 員雜環烷基環；其中該稠合 5 員或 6 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 5 員或 6 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 5 員或 6 員雜環烷基環視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代。

【請求項 34】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R^{50} 獨立地選自氟、羥基乙基、氰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、吡啶-4-基、3-羥基甲基吡啶-4-基、4-嗎啉基、4-嗎啉基甲基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、6-氧雜螺[3.4]辛-2-基、吡啶-3-基胺基、(3,5-二氟苯基)(羥基)甲基、4-乙醯基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、(2-羥基乙基)胺甲醯基、6-側氧基六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、5-乙醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、吡啶-2-基、吡嗪-2-基、嘧啶-2-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、5-甲基-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、1-乙基-1H-咪唑-4-基及 4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基。

【請求項 35】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【請求項 36】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 OR^{a10} 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【請求項 37】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{51} 係選自甲基、OH、羥基甲基、羥基乙基、乙醯基、4-嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基、吡啶-3-基、3,5-二氟苯基及吡啶-4-基-羰基。

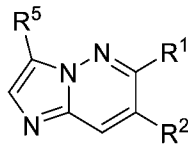
【請求項 38】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

各 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a11} 及 $NR^{c11}R^{d11}$ 。

【請求項 39】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OR^{a11} 。

【請求項 40】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係：

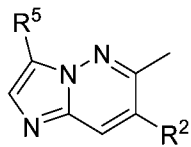
式 II 之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

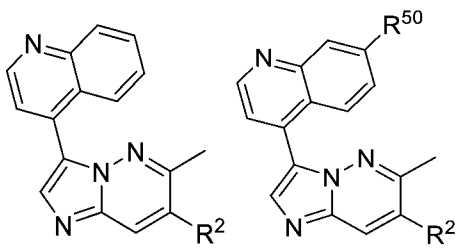
【請求項 41】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係式 III 之化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 42】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係式 IVa 或式 IVb 之化合物：

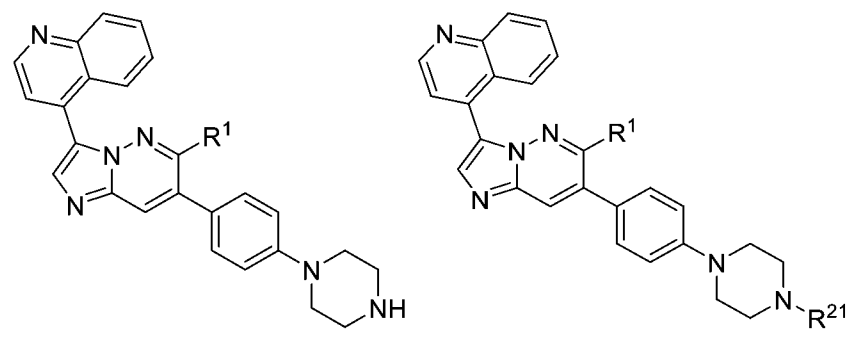


IVa

IVb

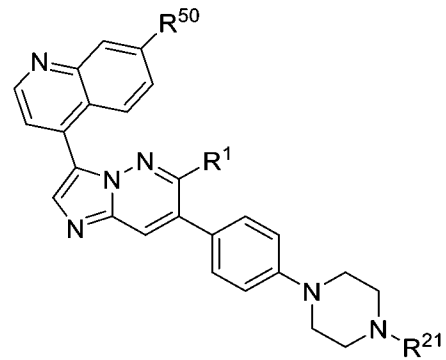
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 43】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係式 Va、式 Vb 或式 Vc 之化合物：



Va

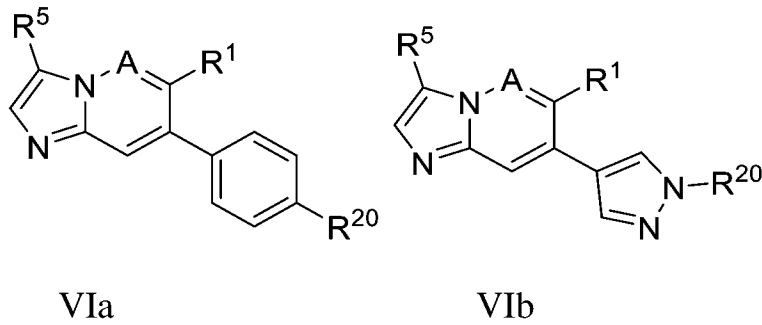
Vb



Vc

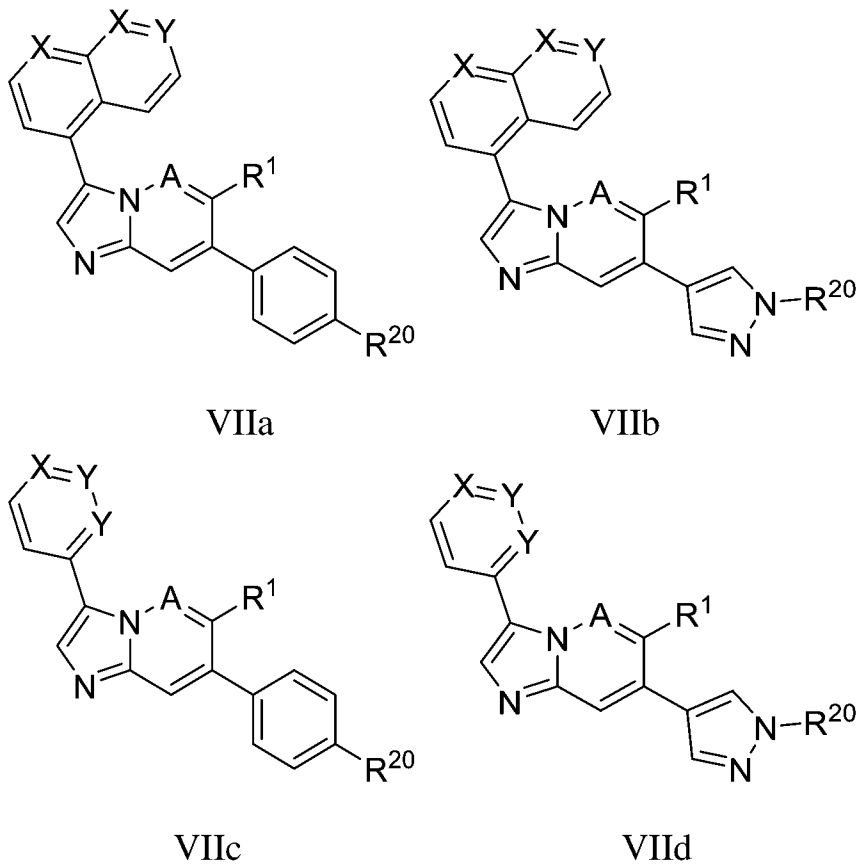
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 44】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係式 VIa 或式 VIb 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 45】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係式 VIIa、式 VIIb、式 VIIc 或式 VIId 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各 X 獨立地選自 CH、N 及 CR⁵⁰；且

各 Y 獨立地選自 CH 及 CR⁵⁰。

【請求項 46】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d 及 C(O)OR^a；

其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R²⁰ 之取代基取代；

R³ 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C₁₋₆ 烷基；

R⁴ 係選自 H、D、鹵基、CN 及 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R⁵⁰ 之取代基取代；

或 R⁵ 上之兩個相鄰 R⁵⁰ 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，或稠合 C₃₋₇ 環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C₃₋₇ 環烷基環各自

視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基、5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 伸烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、苯基- C_{1-3} 伸烷基及 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、 OR^{a6} 及 $NR^{c6}R^{d6}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 及 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10}

環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵¹ 之取代基取代；

各 R⁵¹ 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10} 及 S(O)₂NR^{c10}R^{d10}；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R⁵² 之取代基取代；

各 R⁵² 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a11} 及 NR^{c11}R^{d11}；

各 R^a、R^c 及 R^d 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₁₀ 環烷基及 4-10 員雜環烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基及 4-10 員雜環烷基，其中該 4-10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R¹⁰ 之取代基取代；

各 R^{a1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

各 R^{b1} 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基；

各 R^{a2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R²¹ 之取代基取代；

各 R^{b2} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b4} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b9} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；且

各 R^{a11} 、 R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；且

各 R^g 獨立地選自 OH、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基。

【請求項 47】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 及 $C(O)OR^a$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係選自苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 5-6 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中

該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-6 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該苯基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

R^5 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中該 N 及 S 視情況經氧化；其中該 5-10 員雜芳基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該 C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或 R^5 上之兩個相鄰 R^{50} 取代基連同其所連接之原子一起形成稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環；其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子；其中各稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；且其中該稠合 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 C_{3-7} 環烷基環各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

A 係 N；

各 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a1} 及 $C(O)OR^{a1}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

各 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基、鹵基、 $NR^{c2}R^{d2}$ 及 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 4-6 員雜環烷基之成環碳原子視情況經側氧基取代以形成羰基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6}

環烷基、4-6 員雜環烷基及 4-6 員雜環烷基- C_{1-3} 伸烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、鹵基、 OR^{a4} 及 $NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4-6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

各 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基及 OH；

各 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 及 $NR^{c9}R^{d9}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、OH 及 $C(O)R^{b10}$ ；其中該 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

各 R^{52} 獨立地選自鹵基及 OH；

各 R^a 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^b 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 4-10 員雜環烷基，其中該 4-10 員雜環烷基視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

各 R^{a1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

各 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c9} 及 R^{d9} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4-10 員雜環烷基，其視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

各 R^{b10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代。

【請求項 48】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其係：

a) 4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉酮；

7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲酸甲酯；

N-(((1R,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲醯胺；

4-(7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-羰基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲醯胺；

7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-甲腈；

(7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-(喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-6-基)甲醇；

4-(6-(甲氧基甲基)-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉酮；

4-(6-甲基-7-(1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉酮；

(反)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇；

2-(4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇；

4-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)哌嗪-2-酮；

4-(6-甲基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉酮；

(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

(R)-4-(7-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-7-(吡啶-4-基)喹啉酮；

N-甲基-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-甲醯胺；

(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]

嗒嗒-3-基)喹啉酮；

(4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-基)

吡啶-2-基)甲醇；

4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-基)

嗎啉；

2-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-

基)-6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷；

4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)-N-(吡啶-3-基)

喹啉-7-胺；

1-(4-(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-

基)哌嗪-1-基)乙-1-酮；

4-((4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-基)

甲基)嗎啉；

(3,5-二氟苯基)(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-

基)喹啉-7-基)甲醇；

(4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-基)甲

醇；

4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)-1,8-萘啶；

5-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-8-甲腈；

8-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)-2,3-二氫-[1,4]

二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-基)喹啉-7-甲腈；

N-(2-羥基乙基)-4-(6-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗒-3-

基)喹啉-8-甲醯胺；

(4-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮；

1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙-1-酮；
或

2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)喹啉-7-基)六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽；

b) (1R,4R)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇；

5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(嘧啶-2-基)-1,8-萘啶；

(1R,4R)-4-(4-(6-甲基-3-(7-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)-1H-吡唑-1-基)環己-1-醇；

5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶；

5-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(吡嗪-2-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶；

N,N-二甲基-4-(6-甲基-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲醯胺；

5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶；

4-(4-(6-甲基-3-(7-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)嗎啉；

5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,8-萘啶；

2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(6-甲基-7-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)-1,8-萘啶；

4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯甲基)嗎啉；

1-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]嗒嗪-7-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺；

2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并

[1,2-b]噻嗪-3-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶；

(S)-4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)-2-甲基嗎啉；

(S)-4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)嗎啉-2-基)甲醇；

2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-1,8-萘啶；

5-(7-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶；

2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-1,8-萘啶；

N,N-二甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)甲胺；

4-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)嗎啉；

N,N-二甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯基)甲胺；

(S)-3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)吡咯啶-3-醇；或

1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽；或

c) 4-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇；

3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇；

2-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(6-甲基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-1,8-萘啶；

1-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇；或

1-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 49】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該化合物係 3-甲基-1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇。

【請求項 50】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該化合物係 1-(4-(6-甲基-3-(7-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,8-萘啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)哌啶-4-醇。

【請求項 51】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該化合物係 (S)-4-(4-(3-(7-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-7-基)苯甲基)-2-甲基嗎啉。

- 【請求項 52】 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物包含魯索替尼 (ruxolitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。
- 【請求項 53】 如申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之組合物，其中該組合物係用於治療貧血。
- 【請求項 54】 如申請專利範圍第 53 項之組合物，其中該貧血與骨髓纖維化有關。
- 【請求項 55】 如申請專利範圍第 53 項之組合物，其中該貧血與骨髓纖維化之治療有關。
- 【請求項 56】 如申請專利範圍第 53 項之組合物，其中該貧血與以魯索替尼治療骨髓纖維化有關。
- 【請求項 57】 如申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之組合物，其中該組合物係用於治療骨疾病。
- 【請求項 58】 如申請專利範圍第 57 項之組合物，其中該骨疾病係進行性骨化性纖維發育不良。
- 【請求項 59】 一種如申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之組合物之用途，其係用以製備用於治療貧血之藥物。
- 【請求項 60】 如申請專利範圍第 59 項之用途，其中該貧血與骨髓纖維化有關。
- 【請求項 61】 如申請專利範圍第 59 項之用途，其中該貧血與骨髓纖維化之治療有關。
- 【請求項 62】 如申請專利範圍第 59 項之用途，其中該貧血與以魯索替尼治療骨髓纖維化有關。
- 【請求項 63】 一種如申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之組合物之用途，其

係用以製備用於治療骨疾病之藥物。

【請求項 64】 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中該骨疾病係進行性骨化性纖維發育不良。